FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N° 984

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Victor IZRAEL

né le 21 juin 1937 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

Créatininémie et Fonction Rénale

Mise au point d'une loi générale
de la décroissance de la fonction rénale
au cours de l'Insuffisance Rénale Chronique.

Applications à la Clinique et à la Recherche.

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

COPEDITH, 70 rue de Flandre - PARIS XIXe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545908_0028

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Victor IZRAEL

né le 21 juin 1937 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

Créatininémie et Fonction Rénale

Mise au point d'une loi générale
de la décroissance de la fonction rénale
au cours de l'Insuffisance Rénale Chronique.

Applications à la Clinique et à la Recherche.

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

COPEDITH, 70 rue de Flandre - PARIS XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

A ceux que j'aime.

A feu mon Maître,

Monsieur le Docteur P. TANRET,

Il m'a précieusement encouragé et guidé durant les années difficiles.

Sa bonté, son humanisme, sa curiosité scientifique ont marqué mon Externat en Premier dans son service de l'Hôpital Bicêtre, et toutes mes études ultérieures.

A sa mémoire.

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

Deux fois mon Maître d'Internat, qui m'a enseigné une médecine à la fois rigoureuse et profondément humaine.

En témoignage de ma gratitude et de ma respectueuse admiration.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS,

Il anime avec passion et dévouement une équipe d'avenir et a su nous enrichir de sa très grande culture.

En témoignage de mon respectueux attachement et de ma reconnaissance pour son enseignement.

A mon Maître

Monsieur le Doyen J. J. BERNIER,

qui m'a donné le goût du raisonnement
mathématique et de la Recherche.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur M. MORIN,

Ses leçons de Clinique resteront ineffaçables.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé M. LEGRAIN,

qui m'a fait connaître une médecine dynamique et moderne, et accepté que j'entreprenne cette thèse dans son service.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur R. NEDEY, Chef du service de Réanimation du C.M.C. Foch,

A mon Maître,

Monsieur le Docteur J. GUEDON, Directeur de Recherches à l'INSERM,

qui m'a amicalement et efficacement conseillé

A toute l'équipe de Néphrologie, de Réanimation et de l'INSERM du C.M.C. Foch,

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon dévouement et de ma sincère amitié.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Externat

Monsieur le Docteur R. LEIBOVICI
Monsieur le Docteur J.P. CALVET
Monsieur le Docteur R.A. SCHWOB
Monsieur le Professeur DEPARIS
Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS
Monsieur le Professeur S. DE SEZE

Externat en Premier et Internat de la Seine

Monsieur le Docteur P. TANRET
Monsieur le Professeur P. DENOIX
Monsieur le Docteur P. CHENE
Monsieur le Docteur Y. CACHIN

Internat

Monsieur le Professeur Agrégé J. CROSNIER
Monsieur le Professeur J.J. BERNIER
Monsieur le Docteur M. MORIN
Monsieur le Professeur J. BERNARD
Monsieur le Professeur M. LEGRAIN
Monsieur le Professeur B. DREYFUS
Monsieur le Professeur J. BERNARD

A MES MAITRES DE BIOCHIMIE

Monsieur le Professeur M.F. JAYLE

Monsieur le Professeur J. MONOD

Monsieur le Professeur J. POLONOVSKI

Monsieur le Professeur P. DESGREZ

Monsieur le Professeur J.C. LEGRAND

A MES MAITRES,

Monsieur le Docteur R. PERELMAN

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. BENHAMOU

Monsieur le Professeur Agrégé A. STEG

Monsieur le Professeur Agrégé M. SELIGMANN

Monsieur le Professeur Agrégé M. BOIRON

Monsieur le Professeur Agrégé Y. NAJEAN.

INTRODUCTION

I - La diversité, la complexité et l'intrication des fonctions du rein rendent ardu l'établissement d'un test clinique qui soit à la fois globalement représentatif de la fonction rénale, fidèle au cours des variations physiologiques et surtout pathologiques, et de réalisation pratique simple.

Après les nombreux travaux du début du siècle sur l'excrétion de l'urée (AMBARD, COTTET) un progrès décisif fut apporté par VAN SLYKE en 1928, par l'introduction de la notion de dépuration plasmatique ou clearance : pour un organe et une substance donnés, le rapport entre l'excrétion-minute de la substance et sa concentration dans le perfusat permet de chiffrer avec précision l'activité fonctionnelle de l'organe et d'évaluer ses variations pathologiques. Ainsi définie, la clearance rénale $\frac{UV}{P}$ d'une substance (où UV est exprimé en mg/mn et P en mg/ml) représente en ml le volume théorique de plasma complètement épuré de la substance en une minute.

C'est la clearance de l'urée que Van Slyke définit en premier. REHBERG en 1926 proposa l'utilisation de la créatinine exogène comme mesure de la filtration glomérulaire. Puis l'école de Vienne avec POPPER et MANDEL, en 1937, chercha à évaluer la clearance glomérulaire par le dosage de la créatinine endogène, en partant de la constatation que cette substance avait, en regard de sa concentration plasmatique, la plus forte concentration urinaire connue. Il revint à H.W. SMITH d'une part, RICHARDS d'autre part, de donner une base solide aux progrès futurs dans la connaissance de la fonction rénale en introduisant en 1933 la clearance de l'inuline. Depuis, bien d'autres substances ont été proposées, les dernières étant des traceurs isotopiques radio-actifs.

En matière d'investigation clinique humaine, le choix d'une méthode d'exploration fonctionnelle rénale tient à des considérations d'une part physiologiques et d'autre part pratiques. Les données physiologiques résident dans la nature de la substance, certaines qualités métaboliques requises, son mode particulier d'excrétion dans l'urine (filtration glomérulaire seule, ou filtration glomérulaire + transfert tubulaire actif ou passif), la constance de ce même mode d'excrétion tout au long de l'Insuffisance Rénale Chronique. Les considérations pratiques concernent essentiellement la simplicité de l'épreuve, cherchant à éviter au

malade perfusions continues et cathétérismes pénibles, et permettant une surveillance médicale aisée par des tests répétés.

En pratique quotidienne, il est devenu de règle d'assimiler fonction rénale et filtration glomérulaire, et, dans cette optique, la mesure de la clearance de la créatinine endogène, malgré des imperfections théoriques et techniques sur lesquelles nous reviendrons, est actuellement le test le plus aisément réalisable et l'un des plus usités.

II - Notre propos au cours de ce travail sera

1° d'essayer de démontrer que la seule mesure de la créatininémie apporte des renseignements au moins équivalents à ceux de la clearance de la créatinine, et moins entâchés d'erreurs.

2° à partir de ce test, de tenter d'établir une loi mathématique générale de la décroissance temporelle de la fonction rénale au cours des Insuffisances Rénales Chroniques, en cherchant des équations simples.

3° d'essayer d'utiliser cette loi, ses courbes graphiques représentatives avec leurs extrapolations, pour chiffrer l'évolutivité de chaque Insuffisance Rénale Chronique, tenter de prévoir à l'avance son terme évolutif, de tirer des conclusions sur d'éventuels mécanismes physio-pathologiques, et même de comparer l'action des différents traitements.

III - Cette étude comportera donc 4 parties :

1° Une revue générale et une critique rapides des différentes épreuves fonctionnelles rénales actuellement utilisées, en insistant particulièrement sur la clearance de la créatinine.

2° Une partie théorique consacrée :

- en premier lieu à démontrer que la simple mesure de la créatinine plasmatique est en pratique un test d'exploration fonctionnelle rénale aussi valable que l'évaluation de la clearance de cette substance, avec des facteurs d'erreur en moins.

- en second lieu à tenter d'établir une loi ou des lois de la décroissance de la fonction du rein en fonction du temps au cours des Insuffisances Rénales Chroniques, et d'en effectuer des représentations graphiques.

3° Une partie clinique : l'application du raisonnement à 13 observations d'Insuffisances Rénales Chroniques (IRC), d'étiologies diverses, suivies et traitées dans le Centre de Néphrologie du CMC Foch.

4° Une partie d'interprétation et de discussion.

1ère PARTIE

LES DIFFERENTS TESTS D'EXPLORATION FONCTIONNELLE RENALE, LEUR SIGNIFICATION, LES PROBLEMES DE LEUR REALISATION CLINIQUE

Ces tests reposent sur l'étude de la traversée rénale d'une substance qui doit obéir à des conditions métaboliques précises bien définies par H.W. SMITH : ne pas être synthétisée (sauf pour la créatinine endogène) ni détruite, ne pas être éliminée par d'autres émonctoires, être totalement ultra-filtrable, et, surtout pour la mesure de la filtration glomérulaire, ne pas être liée aux protéines plasmatiques.

Encore cette dernière condition n'est-elle pas essentielle ; on a proposé des équations complexes (équations de KOIZUMI et coll., de COMM et coll., de KRUGER-THIEMER et BUNGER, de J-G WAGNER) permettant de donner la clearance glomérulaire d'une substance quelconque non activement réabsorbée en fonction de plusieurs paramètres variables : degré d'ionisation, Pk, affinité pour les protéines plasmatiques etc... Mais ces équations sont essentiellement réservées à l'expérimentation pharmacologique animale au laboratoire. D'autres équations par contre ont été élaborées, éventuellement applicables en clinique humaine, tel le calcul de la clearance "corrigée" de la vit B_{12} radio-marquée, permettant d'éliminer le facteur d'erreur que constitue la liaison aux protéines porteuses du plasma.

Notre but n'étant pas d'enrichir l'arsenal des méthodes physiologiques, mais au contraire un effort de simplification clinique, nous nous contenterons de passer en revue les tests usuels, en indiquant pour chacun d'eux les principaux éléments susceptibles d'intervenir dans notre interprétation finale.

I - L'EXCRETION DE L'UREE

1° Le dosage de l'azotémie

est le test le plus banal, l'épreuve de routine "de ville" dans l'exploration de la fonction rénale.

- Le dosage sanguin de l'urée est facile et relativement fidèle (techniques à l'hypobromite, au xanthydrol, à l'uréase, au diacétylmonoxime ; adaptation à l'Auto-analyzer).

- Mais il ne donne qu'un reflet grossier de la fonction du rein, car il relève aussi en grande partie de différents facteurs extra-rénaux tels le régime et l'intensité du catabolisme azoté. Et si, pour un groupe

d'individus, l'on porte sur un graphique en ordonnées les valeurs de l'azotémie, en abscisses les valeurs correspondantes de la clearance glomérulaire - on obtient une dispersion telle qu'il est facile de voir que l'urée sanguine peut encore être comprise entre ses limites normales de 0,20 à 0,40 g/l alors que la fonction rénale est déjà amputée de moitié (HAMBURGER et coll.)

2° La clearance de l'urée :

- Elle varie en fonction du débit urinaire car l'urée, après avoir été totalement ultra filtrée, est passivement réabsorbée par le tubule distal. Elle n'est grossièrement constante, et alors égale à 70 ml/mn, que pour une diurèse supérieure à 2 ml/mn (condition théoriquement remplie par la polyurie osmotique de l'Insuffisance Rénale Chronique)

- Ce n'est dans l'ensemble qu'une méthode semi-quantitative, actuellement en voie d'abandon.

II - LES CLEARANCES GLOMERULAIRES

Elles représentent la mesure fondamentale : celle-ci repose sur la détermination des concentrations plasmatiques et débits urinaires d'une substance qui, outre les caractéristiques métaboliques générales précitées, doit répondre aux autres critères exigés par H.W. SMITH : n'être rigoureusement ni secrétée ni réabsorbée par le tubule, et sur le plan pratique permettre un dosage facile et précis tant dans le sang que l'urine.

Ainsi définie, la clearance glomérulaire est remarquablement constante, indépendante de la concentration plasmatique, indépendante de la diurèse. Il est aisé de démontrer que la clearance glomérulaire $\frac{U\ V\ mg/mn}{P\ mg/ml}$ mesure en ml/mn le volume de l'ultrat-filtrat glomérulaire.

Sur le plan physiologique, la clearance glomérulaire dépend de 2 facteurs fondamentaux :

- la pression efficace de filiration, somme algébrique de grandeurs variables qui sont la pression hydrostatique, la pression capsulaire et la pression oncotique (et d'emblée nous noterons l'importance capitale des facteurs vasculaires).

- la surface totale de filtration, correspondant à la somme de toutes les surfaces dépliées des parois capillaires glomérulaires : ce qui représente environ 0,76 m^2 chez un adulte normal.

Chez l'homme et chez le chien, dans les conditions de base, le débit de filtration est relativement constant. En dehors de ces conditions, les variations du flux plasmatique rénal sont compensées par un délicat équilibre entre les résistances déterminées par le tonus artériolaire afférent et efférent, si bien que le débit de filtration glomérulaire se maintient sensiblement constant.

Divers travaux d'anatomie et de Physiologie comparées ont montré que la clearance glomérulaire était directement fonction du nombre de glomérules ou du poids de tissu rénal normal (SMITH) : il est donc logique de considérer cette grandeur comme représentative au premier chef de la fonction globale du rein.

1° La clearance de l'Inuline

est unanimement considérée comme la mesure-type de la clearance glomérulaire : c'est l'épreuve de référence.

L'inuline est un polymère du fructose, de poids moléculaire 5.200 et d'un diamètre moléculaire de 30 Å, dont les préparations commerciales sont actuellement d'une grande pureté et exemptes de facteurs pyrogènes.

A. L'avantage du choix de l'inuline.

a) réside essentiellement dans la fidélité et la précision de la méthode.

- SMITH au terme de nombreuses investigations a trouvé comme valeurs normales rapportées à 1,73 m^2 de surface corporelle :

124 ml/mn chez l'homme
109 ml/mn chez la femme

avec des écarts standards respectivement de 25,8 et 13,5.

- GOLDRING et CHASIS proposent comme valeurs normales pour 1,73 m^2 de surface cutanée

131 ml/mn chez l'homme
117 ml/mn chez la femme

avec des écarts respectivement de 21,5 et 15,6.

b) on a pu cependant reprocher à l'inuline soit un certain degré de réabsorption tubulaire (FERGUSSON et coll.), soit une " diffusion de retour " dans la cellule tubulaire (GAYER).

REUBI rejette ces assertions chez le sujet normal, et démontre que l'inuline est une substance fidèle pour déterminer la clearance glomérulaire chez l'homme " à l'exception cependant des malades porteurs de lésions tubulaires ".

c) il faut signaler aussi une certaine marge d'erreur due à une décroissance progressive de la filtration glomérulaire avec l'âge : Selon WATKIN et SHOCK, la vitesse de régression peut être exprimée par l'équation suivante :

Débit de filtration glomérulaire = 157 - 1,16 X
où X est l'âge exprimé en années.

B. Les inconvénients de la méthode.

Ils sont essentiellement contenus dans son protocole clinique : nécessité d'utiliser une perfusion continue et d'adapter le débit pour maintenir un taux plasmatique rigoureusement constant, nécessité de pratiquer des recueils sanguins répétés, nécessité de mettre en place une sonde vésicale pour obtenir des recueils urinaires précis dans des intervalles de temps brefs de 15 à 30 minutes.

C. Certaines méthodes ont été proposées visant à simplifier l'épreuve

a) soit en simplifiant les dosages : par l'utilisation de l'inuline marquée à I^{131}. Mais un certain degré d'hydrolyse, et le trapping électif par la thyroide de l'iode libéré - sont sources d'erreur et la méthode est imprécise.

b) soit en cherchant à supprimer le recueil urinaire :

- par une injection unique de " Polyfructosan " et étude de la seule décroissance plasmatique. Cette décroissance se traduit par des courbes exponentielles, dont l'interprétation tient compte de la répartition du produit dans 2 compartiments, plasmatique et urinaire.

- ou par perfusion continue adaptée pour maintenir un équilibre sérique constant : la grandeur P est alors directement mesurée, le débit-minute UV connu puisque égal dans ces conditions d'équilibre à la quantité de substance perfusée dans le même temps.

2° La clearance du Thiosulfate de sodium.

A. Avantages de la méthode.

a) il a été démontré que la clearance du Thiosulfate de sodium est strictement identique à celle de l'inuline.

- REUBI sur 203 observations de sujets bien portants a trouvé une valeur moyenne pour les deux sexes de 126 ml/mn pour 1,73 m^2 de surface corporelle. Cette valeur ne diffère pas de façon significative des valeurs moyennes de la clearance de l'inuline rapportées par SMITH et GOLDRING (respectivement 124 ml/mn et 123 ml/mn).

- Un rapport $\frac{Cl.\text{thiosulfate}}{Cl.\text{ inuline}}$ de 1,0 a été également trouvé par NATTER et coll. chez 35 enfants atteints de néphropathie, et par BRUN chez 48 malades adultes présentant une filtration glomérulaire très réduite.

b) Cependant il s'est avéré que, pour des concentrations plasmatiques très basses, inférieures à 10 mg %, la clearance du thiosulfate est su-

périeure à la clearance glomérulaire.

Les raisons n'en sont pas entièrement élucidées : soit qu'il existe une faible sécrétion tubulaire, soit qu'il s'agisse d'erreurs analytiques de dosage à ces faibles concentrations. Ces écueils peuvent être facilement évités si, pour la mesure, on maintient le taux plasmatique de thiosulfate entre 20 et 35 mg % (au-dessus de 40 mg % apparaitraient des nausées et des phénomènes toxiques).

B. Les inconvénients de la méthode.

Si les avantages de la mesure de la clearance du thiosulfate de sodium sont identiques à celle de l'inuline, il en est de même des inconvénients pratiques : nécessité d'une perfusion continue et d'un cathétérisme vésical.

3° La mesure de la clearance du mannitol.

Largement utilisée dans les années 1940, la clearance du mannitol n'est plus considérée comme un reflet fidèle du débit glomérulaire : la majorité des auteurs s'accordent sur la conclusion qu'elle est inférieure à celle de l'inuline, que ce fait soit dû à l'intervention d'une réabsorption tubulaire ou à une erreur analytique lors des dosages.

REUBI rapporte une valeur moyenne de 104 ml/mn/1,73 m^2.

4° La mesure de la clearance de la vit. B_{12} radio-marquée au ^{57}Cr ou ^{58}Cr.

A. Cette méthode, introduite depuis 1964 par NELP et coll., possède a priori un avantage pratique indéniable : le comptage des scintillations est plus rapide et plus précis que le dosage chimique de l'inuline.

B. Mais la réalisation technique de l'épreuve se heurte à d'autres difficultés.

- NELP et coll. prouvèrent à l'évidence que la cyanocobalamine libre du sérum était éliminée par la seule filtration glomérulaire. Ils mesurèrent la clearance de cette vit. B_{12} libre, en utilisant un isotope marqué au ^{57}Cr après avoir préalablement saturé le "compartiment vit. B_{12}". Ils purent ainsi proposer, comme estimation du débit glomérulaire, la formule

$$\text{Clearance}\left[{}^{57}C_o\right] B_{12} = \text{Cl inuline} \times 0{,}89$$

- Sur le même concept SLAPAK et HUME en 1965 proposèrent une méthode fondée sur la décroissance des concentrations plasmatiques sans

cueil urinaire : l'interprétation des courbes de décroissance était basée sur la notion de répartition dans 2 compartiments, extra rénal libre et rénal.

- Ces méthodes furent vivement critiquées par AURELL (1965) puis par EKINS et coll. (1966) : ce dernier montra que le "compartiment vit. B12" n'était pas une constante, que la fraction de vit. B12 liée aux protéines, déjà importante en soi, croissait tout au long de l'épreuve rendant caduque l'interprétation de SLAPAK. Par une méthode complexe faisant appel, chez le chien, à l'utilisation simultanée d'isotopes $^{57}C_o$ et $^{58}C_o$, à la comparaison des courbes de décroissance de radioactivité plasmatique in vivo et des fractions liées aux protéines mesurées in vitro, EKINS put calculer le "renal delay time" séparant l'injection d'une substance et sa détection dans l'urine (de l'ordre de 100 sec. chez le chien, 2 à 5 minutes chez l'homme), et introduire des facteurs de correction susceptibles de rendre superposables la clearance de la vit. B12 radio marquée et la clearance de l'inuline. Pour intéressants que soient ces travaux dans l'approfondissement des connaissances sur la physiologie rénale, nous sommes loin des conditions cliniques habituelles.

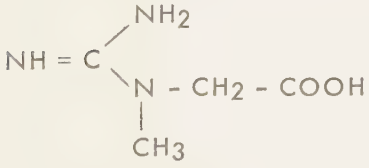
5° La mesure de la clearance de la Créatinine endogène.

C'est la méthode clinique de routine la plus usitée, car présentant un énorme intérêt pratique. Elle a été l'objet de travaux extrêmement nombreux, dont une bonne synthèse a été notamment établie par TOBIAS.

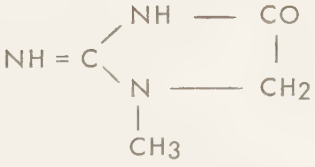
A. Nous rappellerons d'abord brièvement le métabolisme de la créatinine endogène.

a) Origine de la créatinine.

- La créatinine $C_4 H_7 N_3 O$ ou méthyl-glycocyamidine est un produit du métabolisme musculaire. Elle dérive de la créatine ou méthylglycocyamine dont elle représente l'anhydride interne. La réaction n'est pas réversible.

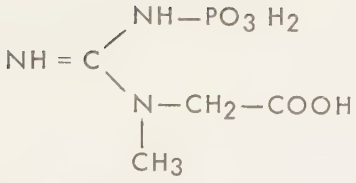


Créatine



Créatinine

En réalité c'est directement de la phospho-créatine musculaire ou phosphagène que provient la créatinine.



Créatine phosphate ou phosphogène

- La créatine elle-même est synthétisée à partir de l'arginine, du glycocolle et de la méthionine. La créatine totale de l'organisme adulte représente environ 120 grammes, dont 98 % sont contenus dans le tissu musculaire et 1,5 % dans le système nerveux. Environ 80 % de la créatine musculaire sont combinés avec l'acide phosphorique sous forme de phosphocréatine, surtout abondante dans le muscle strié, moins répandue dans le muscle lisse.

La créatine est normalement absente de l'urine de l'homme adulte. Elle est présente dans l'urine de l'enfant jusqu'à la puberté. Elle est fréquemment présente dans l'urine de la femme adulte, et constante dans l'urine de la femme enceinte. Dans les deux sexes, une créatinurie apparait au cours de certaines dystrophies musculaires, et surtout au cours de tous les états d'hyper-catabolisme azoté (diète, diabète, états fébriles) où la libération de la créatine est plus rapide que sa conversion en créatinine.

La créatinémie normale est variable, de l'ordre de 5 à 10 mg/l et plus : on conçoit qu'elle puisse interférer dans le dosage de la créatininémie circulante, dont le taux sanguin est sensiblement de la même grandeur.

b) Répartition de la créatinine:

- La créatinine est présente dans le muscle en quantité bien moindre que la créatine = 100 grammes de muscle strié, par exemple, contiennent 300 à 500 mg de créatine et seulement 10 mg de créatinine.

- La créatinine est à peu près également répartie dans le milieu intracellulaire et le milieu extra-cellulaire : fait fondamental, l'espace de distribution de la créatinine est l'eau totale de l'organisme, dont on sait qu'elle représente 50 à 60 % du poids du corps.

- La créatininémie normale est de 8 à 12 mg ‰. Chez un sujet donné, dans les conditions normales, elle est remarquablement constante et, dans les limites indiquées, son taux est fixé à un niveau d'autant plus élevé que la masse maigre du sujet est plus importante, nous y reviendrons.

c) Excrétion urinaire de la créatinine.

- La créatinine une fois formée n'est plus métabolisable : c'est un déchet du catabolisme musculaire, uniquement promu à l'excrétion. Une charge en créatinine exogène administrée à un sujet normal est entièrement retrouvée dans les urines.

- La créatininémie quotidienne se situe entre 1,5 et 2,0 grammes chez l'homme, 1 à 1,5 grammes chez la femme.

- Fait capital, l'excrétion quotidienne de créatinine est remarquablement constante chez un sujet donné dans les conditions normales, indépendante de l'alimentation et de la ration azotée, indépendante du débit urinaire, indépendante de l'activité musculaire (du moins sur une période de 24 heures : l'exercice physique détermine un accroissement passager de la créatininurie, compensé par une diminution de l'excrétion dans les heures qui suivent).

Si bien que l'excrétion urinaire quotidienne de la créatinine dans les conditions normales est considérée comme un index du développement musculaire de l'individu : c'est une fonction linéaire de la "masse maigre". La masse maigre d'un sujet étant difficile à évaluer, il est plus facile de se référer au poids du corps ou à la surface corporelle, et beaucoup d'auteurs ont calculé le " creatinine coefficient ".

$$\text{Creatinine coefficient} = \frac{\text{créatininurie en mg/24 heures}}{\text{poids du corps en kg}}$$

Le tableau ci-dessous (d'après HENRY, Medical Biochemistry) consigne quelques valeurs de ce coefficient déterminées par différents auteurs :

HOMME	20,7 22,2 - 32,3 24 - 26 8,7 - 24,6
FEMME	15,9 20 - 22 7,3 - 21,4

Dans les limites indiquées, les variations du coefficient sont dues au rapport variable existant selon les individus entre la masse maigre et le poids corporel total : une femme de stature athlétique peut avoir un coefficient plus élevé qu'un homme obèse et peu musclé. Nous retiendrons comme valeurs moyennes du coefficient créatinine

Chez l'homme $20 \leqslant$ coef. créatinine $\leqslant 26$

Chez la femme $16 \leqslant$ coef. créatinine $\leqslant 22$

B. Le dosage de la créatininurie et ses problèmes.

C'est en effet un dosage délicat, la multiplicité des méthodes proposées en témoigne.

a) Les méthodes enzymatiques spécifiques, faisant appel à une créatininase bactérienne (MILLER et DUBOS, 1937 - ALLINSON et coll., 1945) sont complexes et laborieuses - et ne peuvent être que des méthodes de référence.

b) Certaines méthodes chimiques relativement spécifiques - visant à isoler le groupement guanidine ensuite dosé par une réaction de Sakaguchi classique, - ne peuvent être également que des techniques de référence.

c) Les seules méthodes applicables en laboratoire de routine sont les méthodes chimiques aspécifiques, consistant à transformer la créatinine en un composé coloré ensuite dosable au spectrophotomètre.

1. Plusieurs réactifs ont été proposés, visant à obtenir une spécificité la plus étroite possible : picrate alcalin de sodium (FOLIN, 1919) ;
3-5 dinitrobenzoate de sodium (BENEDICT, 1936) ;
O.nitrobenzaldéhyde (VAN PILSUM, 1956).
Mais le réactif le plus communément utilisé reste l'acide picrique ou réactif de JAFFÉ.

2. Les difficultés rencontrées proviennent de l'existence, à côté de la créatinine vraie, de substances dites " substances chromogènes " donnant une réaction de JAFFÉ positive.

Il a été calculé que, dans le sang, la totalité du matériel JAFFÉ positif correspond à 75 à 80 % de créatinine vraie et 20 à 25 % de substances chromogènes ; par ailleurs la teneur plasmatique en chromogènes peut subir d'importantes variations dans les 24 heures (ce qui n'est pas le cas de la créatinine vraie) et augmente au cours de l'Insuffisance Rénale Chronique : il en résulte qu'en l'absence d'extraction préalable des substances chromogènes, les chiffres apparents de créatininémie donnés par la réaction de JAFFÉ sont de 10 à 40 % supérieurs à ceux donnés par les méthodes spécifiques de référence.

Par contre, les substances "creatinine-like" n'étant pratiquement pas éliminées dans les urines, HARE a calculé que le matériel JAFFÉ positif des urines est constitué de 90 à 100 % de créatinine vraie, du moins dans les conditions habituelles.

Les substances chromogènes sont aujourd'hui bien identifiées. Elles sont nombreuses : la créatine, le glucose et le lévulose, l'acide ascorbique, les acides α -cétoniques (dont les corps

cétoniques de l'acidose diabétique ou du jeûne), les protéines, certains constituants érythrocytaires.

Pour éviter l'écueil représenté par la présence de ces substances chromogènes parasites, les méthodes modernes consistent, avant d'appliquer la réaction de JAFFÉ, à isoler la créatinine vraie. On dispose à cette fin de 2 techniques de purification :

- une technique manuelle : l'adsorption sur du kaolin ou terre de Fuller (réactif de LLOYD)

- une technique automatique : la dialyse sur l'eau à travers une membrane semi-perméable, par ailleurs couplée à un système d'analyse automatique (Autoanalyzer), qui d'après HEALY donnerait des résultats un peu moins significatifs que la technique manuelle.

Ces techniques de purification sont habituellement appliquées au dosage sanguin. Elles le sont rarement au dosage urinaire puisque, c'est l'opinion généralement admise, les urines ne sont pas susceptibles de contenir de substances chromogènes.

Il faut, pour conclure ce problème, insister sur la nécessité d'utiliser un spectro-photomètre extrêmement précis, permettant la lecture pour des longueurs d'ondes très fines : le picrate de créatinine présente en effet une bande d'absorption très étroite à 5200 Å que ne donnent pas les autres picrates.

C. La clearance de la créatinine endogène.

a) La réalisation pratique de la mesure. Elle est d'une simplicité évidente : la constance du taux plasmatique et de l'excrétion urinaire dans le nycthémère permettent de se passer à la fois de la perfusion continue et du sondage vésical.

b) La signification de la clearance de la créatinine endogène comme mesure de la filtration glomérulaire.

Elle a été extrêmement discutée.

1. Dans les conditions physiologiques normales

- Chez le lapin, le chien et le mouton, la clearance de la créatinine est une clearance glomérulaire vraie, la créatinine étant éliminée par la seule filtration glomérulaire.
- Chez l'homme normal, le rapport $\frac{\text{Cl créatinine}}{\text{Cl inuline}}$ est également voisin de l'unité. Mais ceci est interprété par certains auteurs, dont PITTS, comme la résultante entre deux erreurs qui se compensent : un taux plasmatique évalué en excès du fait de la présence de chro-

mogènes, une excrétion urinaire évaluée en excès du fait de l'existence d'une sécrétion tubulaire.

La réalité de cette sécrétion tubulaire est incontestable. SMITH en donne deux preuves : d'une part la valeur du rapport $\frac{Cl.\,créatinine}{Cl.\,inuline}$ - qui est toujours plus ou moins supérieure à 1,0 - baisse progressivement jusqu'à l'unité si l'on élève artificiellement la concentration plasmatique de créatinine. Par ailleurs ce rapport est immédiatement ramené à 1,0 après administration de phlorizine (SHANNON) ou de Carinamide.

Le mécanisme de la sécrétion tubulaire de créatinine est apparemment identique à celui qui transporte le PAH et le Diodraste : l'administration de PAH ou de diodraste fait immédiatement baisser jusqu'à 1,0 le rapport $\frac{Cl.\ créatinine}{Cl.\ inuline}$ par un phénomène de compétition au niveau du tubule.

Cependant, dans les conditions normales, le T_m créatinine est faible, et la clearance de la créatinine peut être assimilée à la clearance glomérulaire.

2. Au cours de l'Insuffisance Rénale Chronique.

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que la part de sécrétion tubulaire augmente d'autant plus que l'on s'avance dans l'IRC, et devient importante pour des valeurs très réduites de la filtration glomérulaire.

Le chiffre moyen du rapport $\frac{Cl.\ créatinine}{Cl.\ inuline}$ est situé entre 1,40 et 1,50 pour la majorité des auteurs.

REUBI rapporte par ailleurs les valeurs moyennes suivantes du rapport $\frac{Cl.\ créatinine}{Cl.\ Thiosulfate}$

- pour une clearance du thiosulfate comprise entre 179 et 120 ml/mn le rapport est de 1,07

- pour une clearance du thiosulfate comprise entre 119 et 60 ml/mn, le rapport est de 1,37

- pour une clearance du thiosulfate comprise entre 59 et 3 ml/mn, le rapport est de 1,75
- la valeur moyenne totale du rapport est ainsi de 1,47.

L'existence de cette sécrétion tubulaire active représente incontestablement un écueil dans notre travail clinique : car l'adjonction, au paramètre filtration glomérulaire, d'un paramètre tubulaire variable avec le temps, risque de compliquer l'interprétation des courbes mathématiques et d'introduire des erreurs au cours des calculs numériques.

c) Les inconvénients de la méthode.

Mais le principal reproche que nous adressons à la mesure de la clearance de la créatinine n'est pas l'absence de franchise dans sa signification physiologique, qui finalement ne nous gênera pas considérablement.

Le principal inconvénient de ce test nous parait provenir des incertitudes rêgnant sur la détermination de l'excrétion urinaire UV, dont le chiffre apparaît étonnamment variable d'un jour à l'autre alors même que la créatininémie P reste stable. Les causes d'erreur nous sont apparues doubles :

1. erreurs sur l'appréciation du volume urinaire V :

   - tout clinicien sait combien la validité d'un recueil urinaire est sujette à caution même lorsque toutes les précautions semblent avoir été prises.

2. erreurs sur l'appréciation de la concentration urinaire U :

   - erreurs en excès : les difficultés du dosage, et la présence possible dans l'urine de substances chromogènes (créatine, glucose, corps cétoniques, protéines, hématies) ont déjà été soulignées. Il est fréquent chez le diabétique d'observer des clearances de la créatinine apparemment très élevées, supérieures à 200 ml/mn, dont l'explication doit apparaitre désormais claire. Même les méthodes de purification déjà citées, notamment la dialyse sur l'eau, dans les cas où elles sont appliquées, ne permettent pas une élimination complète des substances chromogènes.

   - erreurs en défaut : d'après HENRY, près de 30 à 40 % de la créatinine urinaire est hydrolysée dans la vessie et reconvertie en créatine ; ce pourcentage est probablement augmenté en cas de stase vésicale. C'est peut-être là l'explication des résultats inattendus (clearances de la créatinine anormalement basses) rapportés chez des insuffisants cardiaques et des sujets atteints d'oedèmes.

   C'est pour toutes ces raisons que nous avons essayé "d'escamoter" la grandeur UV, et que nous nous sommes attachés à la signification de la seule créatininémie P.

°
° °

Les autres tests de la fonction rénale nous retiendront beaucoup moins, car chacun n'explore qu'une activité limitée du rein et aucun n'est représentatif, comme la clearance glomérulaire, de la fonction rénale globale. Leur intérêt dans le cadre de ce travail est, nous le verrons, qu'il est possible d'appliquer à leurs décroissances au long de l'IRC les mêmes raisonnements mathématiques qu'à la clearance glomérulaire, et qu'on est en droit d'attendre d'importants enseignements de la compa-

raison des diverses courbes de décroissance obtenues.

III - L'EXCRETION DU PAH OU DU DIODRASTE.

1) La clearance du PAH.

A. Le PAH est fortement secrété par le tubule, à tel point que, pour des concentrations sanguines faibles, le plasma est épuré en quasi-totalité de la substance en un seul passage à travers la corticale du rein.

La notion théorique de "coefficient de dépuration plasmatique" devient alors une notion réelle, et la valeur moyenne de la clearance du PAH dans ces conditions - telle qu'elle a été déterminée par REUBI chez 203 sujets normaux - est égale pour 1,73 m^2 de surface corporelle, à

$$Cl_{PAH} = 646 \text{ ml/mn},$$

avec des écarts de $2\sigma = \pm 168$ ml/mn.

B. Comme pour la clearance de l'inuline ou du thiosulfate - la mesure de la clearance du PAH exige une perfusion veineuse et un sondage vésical.

La mesure de la clearance glomérulaire et celle du PAH sont d'ailleurs habituellement couplées au cours d'une épreuve commune.

C. L'application au rein du principe de Fick, chez le sujet normal et pour des concentrations sanguines faibles, en tenant compte du fait que la concentration artérielle $A_{PAH} = P_{PAH}$ et que la concentration dans les veines corticales R_{PAH} est nulle, permet de démontrer que la clearance du PAH mesure le flux plasmatique cortical.

Dans les autres conditions, notamment au cours de l'IRC, on ne peut déterminer que le flux plasmatique rénal total FPR donné par la formule

$$FRP = \frac{Cl_{PAH}}{E_{PAH}}$$

où E_{PAH} est le coefficient d'extraction du PAH, lui-même égal à

$$E_{PAH} = \frac{A_{PAH} - R_{PAH}}{A_{PAH}}$$

La détermination de E_{PAH} exige donc de connaitre la concentration R_{PAH} dans la veine rénale, c'est-à-dire de pratiquer un cathétérisme des veines rénales. Il serait illusoire d'espérer établir un test clinique simple à partir de cette méthode.

2) Le T_m du PAH.

A. Le débit de PAH secrété, ou T_{PAH} , est égal à la différence entre le débit secrété dans l'urine U_{PAH} V et le débit ultra-filtré, soit

$$T_{PAH} = U_{PAH} V - 0,83 P_{PAH} \times Cl_{in}$$

Le facteur de correction 0,83 est introduit par le fait que 10 à 20 % du PAH circulant sont liés aux protéines sanguines, et 80 à 90 % sont libres et ultra-filtrables.

B. Si l'on élève les concentrations plasmatiques de PAH, il arrive un moment où T_{PAH} ne s'élève plus : on a alors atteint la capacité secrétoire maxima des tubules pour le PAH. Cette valeur maxima de T_{PAH} , ou " Transfert maximum du PAH ", normalement égale à T_{mPAH} = 80 mg/mn, reflète la masse tubulaire fonctionnellement active.

C. On a fondé beaucoup d'espoirs cliniques (SMITH) sur la détermination du $T_{m_{PAH}}$ et la détermination des rapports $\frac{Cl_{in}}{T_{m_{PAH}}}$, et $\frac{Cl_{PAH}}{T_{m_{PAH}}}$.

Mais en pathologie rénale, les erreurs expérimentales sur la détermination du $T_{m_{PAH}}$ deviennent considérables, ne serait-ce que parce que les hautes concentrations nécessaires pour saturer les tubules provoquent de profonds changements hémodynamiques (MAC DONALD et MILLER). D'autre part, il intervient des facteurs de dispersion, et l'on sait que chez un même malade certains néphrons peuvent devenir inactifs et d'autres voir leur capacité fonctionnelle augmenter pour une fonction donnée.

Ainsi, la mesure du $T_{m_{PAH}}$, outre la complexité technique de sa réalisation, n'apporte pas de renseignements supérieurs à la mesure des clearances.

IV - LA DETERMINATION DE LA FRACTION DE FILTRATION.

La connaissance de la clearance de l'inuline et de la clearance du PAH permet le calcul de la Fraction de Filtration F.F.

$$F.F. = \frac{Cl_{in}}{Cl_{PAH}}$$

Ce coefficient, qui reflète à la fois la capacité de filtration et l'équilibre hémodynamique du néphron, est normalement égal à

F.F. = 0,195

L'écart standard est de 0,019, et il faut savoir qu'un état anémique (qui est de règle au cours de l'IRC) peut à lui seul abaisser ce coefficient.

La connaissance de la Fraction de Filtration est d'un grand intérêt clinique, pouvant fournir d'importantes orientations diagnostiques : ainsi, d'après REUBI, elle est nettement abaissée au cours des néphropathies glomérulaires, normale au cours des néphropathies tubulo-interstitielles, normale ou élevée au cours des néphropathies vasculaires.

V - DETERMINATION DE LA CLEARANCE DE CERTAINS CONSTITUANTS PHYSIOLOGIQUES DE L'URINE.

On peut évaluer aussi, isolément ou simultanément à la clearance glomérulaire,

- la clearance du potassium
- la clearance du phosphore et le T_mPO_4
- la clearance des amino-acides
- le T_m du glucose
- la clearance de l'eau libre

La décroissance de ces fonctions peut être plus ou moins parallèle à celle de la filtration glomérulaire, ou au contraire indépendante : Ainsi l'excrétion du sodium, du phosphore, du potassium, des ions H^+ reste longtemps conservée alors même que la filtration glomérulaire est considérablement réduite. Le mécanisme de ces phénomènes d'adaptation visant à assurer l'homéostasie interne a été très discuté : pour les tenants de la " théorie du néphron intact " (BRICKER et coll.) il s'agit d'une exacerbation des mécanismes normaux de régulation au niveau des néphrons intacts restants, pour les détracteurs de la théorie (BIBER et coll.) il interviendrait une rupture dans l'équilibre glomérulo-tubulaire ou tubulo-tubulaire même au niveau des néphrons partiellement atteints.

Quoiqu'il en soit, la détermination de ces différentes clearances et de ces T_m permettrait, pour chaque IRC et à un instant donné, d'établir un " profil biologique " caractéristique. On conçoit l'intérêt qu'il y aurait de pouvoir disposer de la courbe évolutive de chacune de ces valeurs, et de pouvoir extrapoler cette courbe évolutive à partir de 3 points seulement.

VI - CONCLUSION.

Nous retiendrons essentiellement, au terme de ce chapitre, les

points suivants :

1) La mesure de la clearance glomérulaire par l'inuline ou le thiosulfate reste le test de référence, habituellement couplée à la mesure de la clearance du PAH, permettant le calcul de la Fraction de Filtration. Mais les tests de référence eux-mêmes ne sont pas exempts de facteurs d'incertitude.

2) La mesure de la clearance de la créatinine endogène épargne au malade les inconvénients pratiques de la technique précédente - au prix d'une moindre précision. Les importantes erreurs portant sur l'appréciation du facteur urinaire UV légitiment l'intérêt de s'attacher à la signification de la seule créatininémie P.

3) En pathologie la signification des clearances devient ambiguë, et il faut s'attendre, si l'on réussit à établir des lois de décroissance, à recueillir plus de renseignements à partir de l'allure morphologique générale des courbes que de renseignements numériques exacts à partir des tentatives d'extrapolation.

2ème PARTIE

LA CREATININEMIE COMME TEST DE LA FONCTION RENALE. ETABLISSEMENT THEORIQUE DE LOIS DE DECROISSANCE DE LA FONCTION RENALE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Trois constatations cliniques élémentaires ont été à l'origine de notre hypothèse de travail :

- la première est, chez un même malade, la grande variabilité des clearances de la créatinine d'un jour à l'autre : d'où si l'on tente de représenter graphiquement en fonction du temps les clearances mesurées, une grande dispersion des points rendant imprécis et difficilement interprétable le dessin d'une courbe continue. Nous avons déjà exprimé notre sentiment à ce sujet, et rendons en grande partie responsable dans la difficulté d'apprécier avec exactitude le rapport $\frac{UV}{P}$, les imprécisions et erreurs portant sur la mesure du numérateur UV.

- par contre les mesures successives de P ne montrent pas d'écarts importants dans des intervalles de temps limités, et la représentation de P en fonction du temps $P = f(t)$ permet l'établissement d'une courbe continue.

- cette courbe continue $P = f(t)$, sur un sondage portant sur plusieurs dossiers, avait une forme exponentielle : et effectivement, en représentant sur papier semi-logarithmique la courbe $\text{Log } P = f(t)$ nous avons obtenu pour les mêmes malades des droites - qui semblaient bien confirmer une décroissance exponentielle de P en fonction du temps. Nous avons alors suspecté tout l'intérêt qu'il y aurait à pouvoir établir précocément pour chaque malade une telle droite, dont la pente indiquerait le coefficient d'évolutivité de la maladie et dont la terminaison indiquerait à l'avance la date de l'insuffisance rénale terminale.

Reprenons sur le plan théorique les éléments du problème :

I - Démonstration de l'équivalence entre créatininémie et clearance de la créatinine en tant que tests d'Exploration Fonctionnelle Rénale.

1) Les hypothèses de base.

Nous admettrons, pour étayer notre raisonnement mathématique, trois hypothèses physiologiques que nous discuterons au fur et à mesure :

A. 1ère hypothèse : chez un même sujet, la créatinine produite quotidiennement Cr_{quot} reste immuablement constante, tant dans les conditions normales qu'au long de l'IRC.

a) On peut évaluer cette production quotidienne :

- chez le sujet normal, dans les conditions d'équilibre, la créatinine n'étant ni métabolisée ni éliminée par d'autres émonctoires que le rein, Cr_{quot} est égale à la créatinine éliminée dans les urines de 24 heures.

$$Cr_{quot} = U_o V_o$$

- on sait, d'après les références déjà citées, que la créatininurie quotidienne normale $U_o V_o$ est directement fonction de la masse musculaire, ou de façon plus grossière une fonction linéaire du poids du corps M

$$Cr_{quot} = \alpha M$$

où le "coefficient créatinine" α est une constante. Nous en avons déjà donné les valeurs moyennes. Il est à remarquer que les écarts-types les plus étroits pour α ont été trouvés par les auteurs qui ont eu recours aux méthodes de dosage les plus fidèles.

b) Tout ceci a été démontré chez le sujet normal. En est-il de même au cours de l'IRC ? Nous pensons qu'il est légitime d'admettre cette hypothèse, pour les raisons suivantes :

- la créatinine n'est qu'un catabolite du métabolisme musculaire intîme, et il n'y a pas de réaction chimique réversible avec ses précurseurs. Il n'y a pas dans les conditions normales de mécanisme de "feedback", qu'on puisse par exemple mettre en évidence par une surcharge en créatinine ; il n'y a pas a priori de raison pour qu'un tel "feedback" apparaisse au cours de l'IRC.

- la masse musculaire reste longtemps conservée et stable au cours de l'IRC : chez des malades bien surveillés et bien équilibrés, le poids ne subit pas de variation significative et la répartition des secteurs hydriques n'est pas bouleversée, du moins pour des clearances glomérulaires $\geqslant 10$ ml/mn. C'est justement la période de l'IRC qui nous intéresse : pour des clearances glomérulaires situées en-deça de 10 ml/mn, on entre dans la pathologie complexe de l'IRC pré-terminale où interviennent différents facteurs notamment vasculaires, et où l'IRC se précipite souvent (du moins dans le cadre des glomérulopathies). Les caractères particuliers de cette période pré-terminale, en raison de sa brièveté relative par rapport à la durée totale de la maladie, ne viendront pas contrecarrer notre raisonnement général.

- certains auteurs ont prétendu que la synthèse de la créatinine diminuait, voire était totalement stoppée, à la phase terminale des IRC : cette affirmation ne peut absolument pas être retenue pour des clearances de la créatinine supérieures à 5 ml/mn. Une simple réflexion le prouve à l'évidence : lorsque la clearance de la créatinine avoisine 5 ml/mn, la créatininémie se situe en règle générale entre 150 et 300 mg/l. Une élémentaire règle de trois appliquée à la formule $\frac{UV}{P}$ montre que dans ces conditions UV est compris entre 0,75 mg/mn et 1,5 mg/mn, c'est-à-dire qu'il subsiste une créatininurie quotidienne comprise entre 1,08 et 2,16 grammes/24 heures.

B. 2ème hypothèse : l'espace de diffusion E de la créatinine, assimilé à l'eau totale, reste constant au cours de l'IRC.

- Nous venons de voir que cette condition était remplie pour des clearances glomérulaires supérieures à 10 ml/mn.

C. 3ème hypothèse : la créatinine n'est ni métabolisée ni secrétée par d'autres organes que le rein, même lorsque son taux plasmatique s'élève notablement ; et elle ne subit pas par ailleurs de stockage électif dans un organe ou un espace hydrique particuliers.

- Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun argument qui irait à l'encontre de cette hypothèse, logique en soi, et qui sera donc retenue comme telle.

- Il est d'ailleurs à remarquer que si les 3 hypothèses précédentes n'étaient pas vérifiées, cela équivaudrait à introduire des facteurs extra-rénaux aussi bien dans l'expression de $\frac{UV}{P}$ que dans l'expression de P et que la signification proprement rénale de ces deux grandeurs serait également entâchée, les formules ultérieures le prouveront.

C. Enfin, ceci n'est pas une hypothèse mais un mode de raisonnement, nous ne tiendrons pas compte dans un premier temps du mécanisme physio-pathologique intîme de l'excrétion de la créatinine, c'est-à-dire : de la part glomérulaire, de l'éventuelle part tubulaire, de l'équilibre glomérulo-tubulaire, des éventuelles régulations internes.

Le rein est considéré globalement comme un organe d'excrétion, puisant à l'entrée dans un plasma de concentration P dont il extrait à la sortie une quantité de substance UV.

2) Les équations de base.

Si Cr_{tot} est la créatinine totale de l'organisme, on peut écrire

$$(1) \qquad P = \frac{Cr_{tot}}{E}$$

Dans l'intervalle de temps dt, la variation de P sera

$$(2) \qquad dP = \frac{d\,Cr_{tot}}{E} = \frac{Cr_{prod} - UV}{E}\,dt$$

où Cr_{prod} et UV sont respectivement la quantité produite et la quantité secrétée dans l'intervalle de temps dt.

L'équation (2) peut s'écrire aussi :

$$(3) \qquad \frac{dP}{dt} = \frac{1}{E}\,(Cr_{prod} - UV)$$

$$(4) \qquad UV = Cr_{prod} - E\,\frac{dP}{dt}$$

En intégrant respectivement ces 2 équations, on trouve les valeurs de P et UV au temps t

$$(5) \qquad P_{(t)} = P_o + \frac{1}{E}\,Cr_{prod}\,t - \frac{1}{E}\int_o^t UV.\,dt$$

où P_o est la créatininémie normale.

$$(6) \qquad UV_{(t)} = Cr_{prod} - E\,\frac{dP}{dt}$$

L'équation (6) peut aussi s'écrire, en divisant les 2 membres par P

$$(7) \qquad \frac{UV}{P}_{(t)} = \frac{Cr\ prod}{P} - \frac{E\,\frac{dP}{dt}}{P} = \frac{Cr\ prod}{P} - E\,\frac{d}{dt}\ Log\ P$$

En prenant comme unité de temps les 24 heures, $Cr_{prod} = Cr_{quot} = U_o\,V_o$, et les équations (5), (6) et (7) s'écrivent respectivement :

$$(8) \qquad P_{(t)} = P_o + \frac{1}{E}.\ U_o\,V_o.\,t - \frac{1}{E}\int_o^t UV.\,dt$$

$$(9) \qquad UV_{(t)} = U_o\,V_o - E\,\frac{dP}{dt}$$

$$(10) \qquad \frac{UV}{P}(t) = \frac{U_o\,V_o}{P} - E\,\frac{d}{dt}\ Log\ P$$

où $P_{(t)}$, $UV_{(t)}$ et $\frac{UV}{P}_{(t)}$ sont respectivement la créatininémie, la créatininurie et la clearance de la créatinine au temps t.

Ces 3 équations de base, où E et U_o V_o sont des constantes a priori connues, permettent une première constatation capitale : les variables P, UV et $\frac{UV}{P}$ sont reliées entre elles de telle façon que la connaissance de l'une d'elles au temps t permet la détermination automatique des deux autres.

Cette détermination réciproque pourra se faire par une résolution algébrique s'il existe une loi mathématique simple de la décroissance temporelle de la fonction rénale.

Dans tous les cas elle pourra se faire par une résolution géométrique : il suffit, sur la courbe représentant P = f (t) de tracer la tangente en un point pour déterminer la valeur correspondante de $\frac{UV}{P}$.

Autrement dit, pour ce qui nous intéresse, la simple détermination de P donne en théorie strictement les mêmes renseignements que le rapport $\frac{UV}{P}$

3) La Créatininémie comme mesure de la Clearance Glomérulaire.

Plus encore, nous pouvons démontrer que la créatininémie est un reflet fidèle de la clearance glomérulaire - plus que ne l'est la clearance de la créatinine.

A. Une loi fondamentale de la physiologie rénale nous apprend en effet que, pour une substance quelconque éliminée par le rein =

$$(11) \qquad FG \times P + \bar{T} = UV$$

où FG est la filtration glomérulaire ou clearance glomérulaire, P et UV sont respectivement la concentration plasmatique et l'excrétion urinaire, et $\bar{T}$ le transfert tubulaire (positif s'il s'agit d'une sécrétion, négatif s'il s'agit d'une réabsorption).

Dans le cas de la créatinine, cette expression s'écrit :

$$(12) \qquad FG \times P_{créat} + T_{créat} = U_{créat}\, V$$

Pour des valeurs de la filtration glomérulaire voisines de la normale, on sait que la sécrétion tubulaire de la créatinine est négligeable, et la formule précédente devient :

$$(13) \qquad FG \times P_{créat} = U_{créat}\, V$$

B. Reprenons la remarque déjà développée dans ce chapitre, au paragraphe 1° A_b : pour une clearance glomérulaire de 5 ml/mn, la créatininurie se situe encore entre 1,08 et 2,16 g/24 heures, c'est-à-dire dans les limites de la normale.

Cette constatation, qui nous a parue de prime abord étonnante, n'est pas paradoxale : en effet, lorsque la créatininémie se situe entre 150 mg/l et 300 mg/l, la créatinine totale retenue par l'organisme depuis le début de la maladie n'est que de 150 mg X E à 300 mg X E, c'est-à-dire de l'ordre de 7,5 g à 15 g, soit seulement la production journalière de 5 à 10 jours.

Or cette rétention s'étale sur des périodes très prolongées, de 2 à 10 ans voire plus. Dans le cas d'une néphropathie lente dont l'évolution s'étend sur 10 ans(et nous verrons que c'est dans le cadre des néphropathies interstitielles chroniques, où la longueur de l'évolution est la règle, que nous tirerons le plus parti de cette remarque) le calcul montre que la quantité de créatinine retenue est de l'ordre de 2 mg à 4 mg par jour : cela entend que la créatininurie est amputée en moyenne de 2 à 4 mg chaque jour, ou de 0,75 à 1,5 g par an - ou encore que chaque année la créatininurie d'un seul jour n'est pas éliminée. Cette différence ne peut pas être décelée avec la précision de nos dosages.

C. On peut donc écrire avec une excellente approximation (et avec une précision supérieure aux mesures cliniques) les équations (12) et (13) sous la forme

(14) $$FG \times P_{créat} + T_{créat} \simeq U_o V_{o_{créat}} \simeq \text{Constante}$$

(15) $$\boxed{FG \times P_{créat} \simeq U_o V_{o_{créat}} \simeq \text{Constante}}$$

La valeur de la constante $U_o V_{o_{créat}}$ peut être connue directement soit en la mesurant pendant plusieurs jours et en prenant la moyenne des valeurs obtenues - soit en la déterminant par le calcul d'après la formule déjà connue $U_o V_o = \alpha M$ où α est le coefficient créatinine et M le poids du corps en kilogrammes.

A titre de vérification, pour un sujet de corpulence moyenne pesant 70 kg, pour lequel on attribue une valeur moyenne du coefficient créatinine de 20 et une valeur moyenne de la créatininémie de 10 mg/l on retrouve en effet

$$FG = \frac{23 \times 70}{10} \simeq 140 \text{ ml/mn.}$$

D. On arrive ainsi à l'expression de la créatininémie en fonction de la clearance glomérulaire vraie, ou de la clearance glomérulaire vraie en fonction de la créatininémie.

FG étant mesuré par la clearance de l'inuline, l'équation (15) s'écrit :

$$\text{Créatininémie} \simeq \frac{\text{Constante}}{\text{clearance de l'inuline}}$$

soit

$$\boxed{P_{créat} \simeq \frac{\text{Constante}}{Cl_{in}}}$$

ou encore

(16) $$\boxed{Cl_{in} \simeq \frac{\text{Constante}}{P\ créat}}$$

où la valeur de la constante $U_o V_{o\ créat} = \alpha M$ est connue pour chaque malade.

L'expression (16) est parfaitement valable pour les clearances glomérulaires peu abaissées par rapport à la normale, et reste valable avec une bonne approximation lorsque l'on s'avance dans l'IRC.

E. Si l'on veut tenir compte absolument de la sécrétion tubulaire, il faut se référer à l'expression générale (14) dont on tire :

(17) $$P_{créat} = \frac{\text{Constante} - T_{créat}}{Cl_{in}}$$

On peut proposer une résolution numérique de cette formule fondée sur les bases suivantes : d'après les mesures de REUBI et d'autres auteurs, le rapport $\frac{Cl_{créat}}{Cl_{in}}$ varie progressivement depuis 1,0 à 1,70 lorsque la clearance de l'inuline s'abaisse depuis sa valeur normale de 140 ml/mn jusqu'à 3 ml/mn.

Si A est le rapport $\frac{Cl_{créat}}{Cl_{in}}$, on peut écrire :

$$FG \times P_{créat} = \frac{U_{créat}\ V}{A}$$

En comparant avec l'expression générale (14) et en effectuant une soustraction membre à membre, on tire

$$T_{créat} = U_{créat}\ V \left(1 - \frac{1}{A}\right)$$

En reportant cette valeur dans les expressions (12) et (17) on obtient

$$P_{créat} = \frac{U_{créat} V \left(1 - 1 + \frac{1}{A} \right)}{Cl_{in}}$$

Soit

(18) $$P_{créat} \simeq \frac{U_o V_{o\,créat}}{A . Cl_{in}} \simeq \frac{Constante}{A . Cl_{in}}$$

On remarque que A augmente approximativement d'une valeur de 0,1 à chaque fois que la clearance de l'inuline baisse de 20 ml/mn, ce qui s'écrit :

$$A \simeq 1 + \frac{1}{200} \left[140 - Cl_{in} \right]$$

d'où $$A \simeq 1,7 - \frac{Cl_{in}}{200}$$

et l'expression numérique finale de la créatininémie est

(19) $$\boxed{P_{créat} = \frac{Constante}{Cl_{in} \left(1,7 - \frac{Cl_{in}}{200} \right)}}$$

Il est à noter que l'introduction du facteur A ne modifie que peu l'expression de $P_{créat}$ en fonction de Cl_{in}.

En effet A est négligeable pour des valeurs élevées ou moyennes de Cl_{in} et ne devient important que pour des valeurs de plus en plus faibles de Cl_{in}. Le produit $Ax\ Cl_{in}$ est dans ces dernières conditions petit, de l'ordre de la dizaine à quelques dizaines - alors que la constante du numérateur est de 1500 à 2000 - et le rapport entre les 2 grandeurs n'est pas même dans ces conditions sensiblement modifié.

C. Pour comprendre intuitivement la signification physiologique de la créatininémie P, on peut imaginer un entonnoir dans lequel on verse de la créatinine à débit constant, et qui lui-même déverse cette créatinine au même débit. La créatinine en équilibre dynamique dans l'entonnoir atteint une certaine hauteur h.

Si au temps t on obture une infime partie de l'orifice de l'entonnoir, au temps suivant t + dt on obtiendra un nouvel équilibre dynamique où la hauteur de la colonne dans l'entonnoir se stabilisera à un niveau supérieur h + dh mais où le débit ne sera pas modifié. Et ainsi de suite.

II - Propositions de lois théoriques de la décroissance temporelle de la fonction rénale au cours de l'Insuffisance Rénale Chronique.

Nantis des équations précédentes, nous allons supputer 3 types de loi possible de la décroissance de la fonction rénale, chacune d'elles ayant au départ un postulat de base.

Chacune de ces lois correspond à un type de représentation graphique : la comparaison des courbes théoriques ainsi obtenues et des courbes établies sur les données cliniques permettra ou non de vérifier la validité de chacune de ces lois.

1) Première "proposition de loi" de la décroissance de la fonction rénale.

A. Le postulat de départ est le suivant : nous supposons que la créatininémie totale de l'organisme croit de façon exponentielle :

Les éléments qui nous ont amené à faire cette hypothèse sont de 2 ordres :

- une constatation pratique déjà signalée : nous avons tracé quelques courbes de référence à partir de données cliniques, et avons obtenu pour Log P = f (t), chez certains malades, des tracés linéaires.

- une notion intuitive : le compartiment créatinine est une sorte d'espace intermédiaire entre en amont une source de production régulière, en aval un organe d'excrétion dont les capacités s'affaiblissent de plus en plus. Si la décroissance de la fonction rénale se fait exponentionnellement en fonction du temps, ce qu'il n'est pas illogique de penser puisque c'est là la profil de décroissance biologique le plus commun, l'accumulation de la créatinine en amont du rein devrait suivre la même pente.

B. Cette hypothèse s'écrit mathématiquement :

$$\text{Créatinine totale} = \text{Créatinine totale normale} . e^{kt}$$

soit $$PE = P_o E . e^{kt}$$

ou encore $$P = P_o . e^{kt}$$

(20) $$\text{Log } P = kt + \text{Log } P_o$$

Si cette hypothèse est exacte, la courbe Log P = f (t) doit effectivement être une droite de pente k. Il est facile de l'établir en utilisant du papier semi-logarithmique et en portant en ordonnées et en cotations logarithmiques les valeurs de la créatininémie, en abscisses et en cotation décimale le temps.

C. Si cette hypothèse s'avère vérifiée, que devient $\frac{UV}{P}$?

On peut exprimer cette grandeur soit en fonction de P, soit en fonction de t.

- Dans le premier cas, reprenons l'équation (10)

$$\frac{UV}{P(t)} = \frac{U_o V_o}{P} - E \frac{d}{dt} \text{Log } P$$

L'expression $\frac{d}{dt}$ Log P s'écrit maintenant

$$\frac{d}{dt} \text{Log } P = \frac{d}{dt} \text{Log } P_o . e^{kt} = k$$

Et l'équation (10) devient :

$$(21) \qquad \frac{UV}{P(t)} = \frac{U_o V_o}{P} - Ek$$

et $\frac{UV}{P}$ est une fonction hyperbolique de P

- Dans le second cas, l'équation (10) s'écrit

$$\frac{UV}{P(t)} = \frac{U_o V_o}{P_o . e^{kt}} - Ek$$

et pour des valeurs faibles de kt $< \frac{1}{100}$

$$(22) \qquad \frac{UV}{P(t)} = \frac{U_o V_o}{P_o(1 + kt)} - Ek$$

où $U_o V_o$, E et k sont des constantes ; et la courbe de $\frac{UV}{P}$ en fonction du temps apparait comme une courbe hyperbolique descendante (ce qui est bien l'allure générale constatée en clinique).

D. Si cette hypothèse est vérifiée, quelle est l'expression de UV ?

L'équation (9)

$$(9) \qquad UV_t = Cr_{quot} - E \frac{dP}{dt}$$

devient ici, en intégrant,

$$UV = U_o V_o - Ek\ P$$

qu'on peut encore écrire

$$UV = U_o V_o - Ek\ Po.\ e^{kt}$$

ou encore

$$UV = U_o V_o \left(1 - Ek \frac{P_o}{U_o V_o} . e^{kt} \right)$$

soit

$$(23)\quad UV = U_o V_o \left(1 - \frac{Ek}{F_o G_o} . e^{kt} \right)$$

où $F_o G_o$ est la filtration glomérulaire normale.

L'examen de cette formule est extrêmement intéressant. En effet, l'évolution de l'IRC se prolongeant sur au moins 2 ans, le raisonnement montre que le coefficient k est forcément très petit, et l'examen des courbes nous confirmera qu'il est de l'ordre de 10^{-5}. Dans ces conditions l'expression

$$UV - U_o V_o = - Ek P_o e^{kt} = - U_o V_o \left(Ek \frac{P_o}{U_o V_o} e^{kt} \right)$$

est infiniment petite et négligeable.

On retrouve bien la constatation faite d'après la seule clinique : $UV \simeq U_o V_o$ et la créatininurie est une constante même à une phase avancée de l'IRC.

E. Remarquons que si cette loi générale s'avère exacte, il est facile de calculer la créatininémie et la date correspondant à une clearance glomérulaire de 5 ml par exemple.

Si l'on appelle P_f et t_f la créatininémie et le temps correspondant à cette clearance glomérulaire "pré-terminale",

a) l'équation fondamentale (16) nous donne

$$P_f = \frac{\text{Constante}}{5} = \frac{U_o V_o}{5} = \frac{\alpha M}{5}$$

La valeur de la constante pouvant être, nous l'avons dit, soit directement mesurée, soit déterminée en calculant αM, soit être extrapolée d'une mesure antérieure de la clearance de l'inuline couplée à un

dosage de la créatininémie.

b) Le temps t_f est alors lu directement sur la courbe

$$\text{Log } P = kt + \text{Log } P_o$$

E. Si cette loi est vérifiée, essayons de comprendre quelle est sa signification physio-pathologique.

a) L'équation fondamentale (15) s'écrit : pour la créatinine :

$$(15) \quad FG \times P = UV = \text{constante}$$

On voit directement sur cette équation que si P augmente de façon exponentielle, FG doit décroitre de façon exponentielle.

En effet, en remplaçant P par sa valeur dans le cadre de cette loi on obtient :

$$FG \times P_o \cdot e^{kt} = \text{constante}$$

$$\text{soit } FG = \frac{\text{Constante}}{P_o} \cdot e^{-kt}$$

$$(24) \quad FG = F_o G_o \cdot e^{-kt}$$

où FG_o est la clearance glomérulaire normale avant l'IRC.

b) Ainsi donc notre loi exprime le fait que la filtration glomérulaire décroit de façon exponentielle avec le temps.

Or la filtration glomérulaire est le reflet direct de la masse néphronique active.

Si fg est la filtration glomérulaire d'un seul néphron, N_o le nombre total de néphrons du rein normal, N le nombre de néphrons fonctionnels restants du rein malade, on a

$$F_o G_o = N_o \cdot fg$$

$$FG = N \cdot fg$$

d'où en comparant avec la loi (24)

$$(25) \quad N = N_o e^{-kt}$$

On sait qu'en mathématiques cette loi exprime la notion de dispersion statistique : ainsi la signification d'une telle loi serait que l'atteinte des différents néphrons se fait seulement au gré du hasard, avec une vitesse donnée par le coefficient k - à l'exclusion de tout autre facteur.

F. Remarquons enfin que dans le cadre de cette loi, la décroissance de UV dans ses limites infra-cliniques s'écrit d'après la formule (23)

(26) $$UV = U_o V_o \left(1 - \frac{Ek}{FG} \right)$$

ce qui signifie que UV est une fonction hyperbolique de la filtration glomérulaire.

2) Deuxième proposition de loi " de la décroissance de la fonction rénale ".

On peut imaginer que ce soit UV dans ses limites infra-cliniques - et non FG - qui décroisse de façon exponentielle. Ceci dans l'abstrait et en dehors de toute relation physiologique a priori avec les mécanismes d'excrétion de la créatinine.

Ceci s'écrit :

(27) $$UV = U_o V_o \cdot e^{-kt}$$

A. Si cette hypothèse est exacte, on peut déduire l'expression générale de P de la façon suivante. Reprenons l'équation (8) :

(8) $$P = P_o + \frac{1}{E} \cdot (U_o V_o) t - \frac{1}{E} \int_o^t UV \cdot dt$$

Elle s'écrit dès lors :

$$P = P_o + \frac{1}{E} (U_o V_o) t - \frac{1}{E} \int_o^t U_o V_o \cdot e^{-kt} \, dt$$

ou

$$P - P_o - \frac{1}{E} (U_o V_o) t = \frac{1}{E} \int_o^t U_o V_o \cdot e^{-kt} \, dt$$

En intégrant on obtient :

$$P - P_o - \frac{1}{E} (U_o V_o) t = \frac{U_o V_o}{Ek} \left(e^{-kt} - 1 \right)$$

On peut simplifier cette équation en divisant les 2 membres par

$\frac{U_o V_o}{E}$. On a alors :

$$\frac{E}{U_o V_o} (P - P_o) - t = \frac{1}{k} (e^{-kt} - 1)$$

ou

(28) $$\frac{E}{U_o V_o} (P - P_o) = t + \frac{1}{k} e^{-kt} - \frac{1}{k}$$

B. Cette équation de base peut s'inscrire sous 2 autres formes plus simples :

a) On peut calculer la valeur de $\frac{E}{U_o V_o}$, en remarquant que le numérateur comme le dénominateur sont des fonctions linéaires du poids du corps M. En effet :

$$\frac{U_o V_o}{E} = \frac{\alpha M}{\beta M} = \frac{\alpha}{\beta}$$

- α est le coefficient créatinine dont nous avons donné déjà les valeurs moyennes :

chez l'homme $20 \leqslant \alpha \leqslant 26$

chez la femme $16 \leqslant \alpha \leqslant 22$

- et l'on sait par ailleurs que :

$50\ \% \leqslant \beta \leqslant 60\ \%$

Pour un homme très adipeux, on retiendra les valeurs les plus élevées de α et β, soit

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{26}{0,6} = 43$$

Pour un homme au contraire très obèse on retiendra les valeurs les plus faibles de α et β, soit

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{20}{0,5} = 40$$

D'où une valeur moyenne chez l'homme :

$$\frac{\alpha}{\beta} = 42$$

Le même raisonnement chez la femme donne :

$$33 \leqslant \frac{\alpha}{\beta} \leqslant 37$$

soit une valeur moyenne

$$\frac{\alpha}{\beta} = 35$$

Finalement on s'arrêtera à une valeur moyenne pour les 2 sexes :

$$\frac{U_o V_o}{E} = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{1}{40}$$

La marge d'erreur introduite en ne tenant pas compte des écarts-types de α et β est minime, puisque ces 2 coefficients varient toujours dans le même sens, d'autant plus élevés que la masse maigre est plus importante.

Avec cette approximation, l'équation (28) s'écrit

$$\frac{1}{40} (P - P_o) = t + \frac{1}{k} (e^{-kt} - 1)$$

b) Une deuxième simplification possible de la loi (28), extrêmement intéressante pour la représentation graphique, est déduite de l'application à l'équation de base (28) du raisonnement mathématique dit du " développement limité ".

Quand kt est infiniment petit, on peut effectuer un développement limité de e^{-kt}. On sait en effet que dans ces conditions :

$$e^{-kt} = 1 - kt + \frac{k^2 t^2}{2} - \frac{k^3 t^3}{6} \cdots\cdots$$

Les termes $\frac{k^3 t^3}{6}$ et suivants étant ici négligeables ,

$$e^{-kt} = 1 - kt + \frac{k^2 t^2}{2}$$

L'équation (28) devient alors

$$\frac{E}{U_o V_o} (P - P_o) = t - \frac{1}{k} + \frac{1}{k} (1 - kt + \frac{k^2 t^2}{2})$$

et, après simplification évidente :

(29) $$\frac{E}{U_o V_o} (P - P_o) = k \frac{t^2}{2}$$

où l'on a remplacé une équation exponentielle par une relation parabolique.

La simplification numérique précédente permet enfin d'écrire :

$$(30) \qquad \frac{1}{40}\,(P - P_o) = k\,\frac{t^2}{2}$$

équation où n'interviennent que la créatinimie, le temps, et le coefficient k.

B. Si cette loi était vérifiée, essayons de comprendre quelle serait sa signification physio-pathologique.

En reportant la valeur de P dans l'équation fondamentale (15) on obtient

$$FG \times \left[P_o + 40\,k\,\frac{t^2}{2} \right] = \text{constante.}$$

La décroissance de FG est ici une fonction complexe dont on ne voit pas a priori la signification.

3) Troisième proposition de loi " de la décroissance de la fonction rénale "

A. Le concept de départ est ici le suivant : on admet que le "coefficient d'évolutivité" affectant la décroissance de la filtration glomérulaire FG n'est plus comme dans la première loi une constante seulement égale au coefficient de dispersion statistique, mais qu'il augmente aussi avec le temps.

Ceci peut correspondre par exemple à l'intervention d'un taux croissant d'anti-corps (soit en concentration absolue, soit en concentration relative) venant à chaque intervalle de temps léser un nombre supplémentaire de néphrons.

Le postulat de base ne s'écrit donc plus comme dans la première loi

$$FG = F_o G_o \cdot e^{-kt}$$

ou, ce qui revient au même pour des valeurs faibles de kt $< 1/100$

$$FG = F_o G_o\,(1 - kt)$$

Il se traduit ici par l'expression générale

$FG = F_o G_o \left[1 - kt.\ K\,f(t) \right]$ où K est un nouveau coefficient.

B. Dans le cadre de cette 3ème loi, on admet que le facteur nouvellement introduit $F_o G_o \times K\ f(t)$ augmente linéairement avec le temps.

Ceci correspondrait cliniquement à un taux d'anticorps augmentant proportionnellement avec le temps.

Ceci s'écrit :

(31) $$FG = F_o G_o \ (1 - \alpha t^2)$$

où $\alpha = k K$ est une nouvelle constante.

C. L'équation de base (15) devient alors

$$F_o G_o \ (1 - \alpha t^2) \times P = \text{Constante}$$

ou encore

$$P = \frac{U_o V_o}{F_o G_o (1 - \alpha t^2)}$$

$$P = \frac{P_o}{1 - \alpha t^2}$$

ou

(32) $$P = P_o . e^{\alpha t^2} \quad \text{et} \quad (33)\ \text{Log}\ P = \text{Log}\ P_o + \alpha t^2$$

4) Quatrième "proposition de loi" de la décroissance de la fonction rénale :

A. Le concept de départ est le même que pour la loi précédente.

B. Mais on admet ici que le facteur nouvellement introduit $F_o G_o \times K\ f(t)$ augmente exponentiellement avec le temps. Ceci correspondrait cliniquement à un taux d'anticorps augmentant exponentiellement avec le temps.

C. Cette hypothèse s'écrit :

(31) $$FG = F_o G_o \ (1 - \alpha t^3)$$

où α est une nouvelle constante.

D'où on tire comme précédemment

$$P = \frac{P_o}{1 - \alpha t^3}$$

et

(35) $P = P_o . e^{\alpha t^3}$ et (36) $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^3$

III - Conclusion.

Au terme de cette étude théorique prospective, nous avons donc élaboré 4 lois théoriques possibles de la décroissance de la fonction rénale au cours de l'IRC.

1) La première loi, fondée sur la seule notion de dispersion statistique dans l'atteinte des différents néphrons, stipule que la filtration glomérulaire décroît de façon exponentielle, et aboutit à l'expression simple de P:

(20) $\text{Log } P = \text{Log } P_o + kt$

où la représentation de Log P est une droite.

2) La seconde loi fondée sur le seul concept de décroissance exponentielle de UV dans ses étroites limites infra-cliniques, aboutit à l'expression de P:

(29) $\frac{E}{U_o V_o} (P - P_o) = k \frac{t^2}{2}$

Cette hypothèse n'a pas a priori d'explication physio-pathologique concernant le mode de décroissance de la filtration glomérulaire.

3) La troisième loi, fondée sur le concept d'une destruction non seulement statistique des néphrons, mais encore de l'intervention d'un facteur actif augmentant linéairement avec le temps, s'écrit

(33) $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^2$

4) La quatrième proposition de loi repose aussi sur le concept d'une destruction statistique des néphrons et de l'intervention d'un facteur actif : mais celui-ci est supposé augmenter exponentiellement avec le temps. L'expression de P est alors

(36) $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^3$

3ème PARTIE

CONFRONTATION DES DONNEES THEORIQUES AVEC 13 OBSERVATIONS CLINIQUES D'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.

I - LES OBSERVATIONS CLINIQUES.

La partie clinique de ce travail a porté sur 13 observations de malades suivis et traités dans le service de Néphrologie du Centre Médico-Chirurgical FOCH.

Le choix des malades n'a obéi à aucun impératif puisque cette thèse était orientée vers la recherche d'une loi générale. Le seul critère de sélection a été pour chaque dossier une période d'observation assez longue pour que l'on dispose de suffisamment de "points" de créatininémie pour établir une courbe.

Les diagnostics étiologiques sont très variés puisque notre série regroupe 3 cas de néphropathie interstitielle chronique, 1 cas de néphropathie indéterminée, 1 cas de néphropathie artérielle, et 8 cas de glomérulo-néphrite chronique.

Le stade évolutif de la maladie à partir duquel a été déclenchée l'étude est également très variable : certains malades ont été suivis dès le début de leur maladie, d'autres n'ont été vus pour la première fois qu'à une phase avancée de l'insuffisance rénale chronique. Tous les cas, sauf deux encore en cours d'évolution, ont été suivis jusqu'au terme ultime de leur maladie, c'est-à-dire le passage à l'hémodialyse chronique ou à l'épuration extra-rénale précédant l'homotransplantation rénale.

Les dosages de créatininémie ont tous été effectués par le Laboratoire de Biochimie du CMC FOCH par une méthode automatique (Auto Analyser, hémodialyse sur l'eau) telle que nous l'avons décrite plus haut. Les fréquentes vérifications de la technique ont montré une excellente corrélation avec les méthodes manuelles.

Les cas étudiés ont été les suivants :

OBS. N° 1 : POLYKYSTOSE RENALE

Mme I...RD Geneviève - 57 ans - 63 kg

1 - Polykystose rénale découverte d'intervention chirurgicale en 1966, à l'occasion de la rupture intra-péritonéale d'un kyste.

Une hypertension artérielle (HTA) existait depuis 1960.
Notion d'une polykystose familiale.

2 - Admission dans le service le 1/6/66.
Il existe deux gros reins cliniquement évidents, il n'y a pas de protéinurie ni d'infection urinaire.
La fonction rénale est touchée : urée sanguine 0,40 g/l, créatininémie 29 mg/l ; clearance de la créatinine 16 ml/mn.

3 - La malade est régulièrement suivie depuis 4 ans.
L'état clinique reste excellent, l'HTA modérée bien contrôlée par diurétiques et Aldomet.
La fonction rénale se dégrade très lentement (créatininémie 41 mg/l le 1/9/69).

OBS. N° II : PYELONEPHRITE CHRONIQUE SUR REIN UNIQUE.

Mme V...AS Louise - 48 ans - 53 kg

1 - Notion d'un déficit rénal constaté depuis l'âge de 20 ans. Par la suite survenue de 4 grossesses normales, puis d'une éclampsie au 7ème mois de la 5ème grossesse.
Néphrectomie droite en 1952 pour rein atrophique avec uretère rétrocave.
Les dix années suivantes se répètent des épisodes infectieux urinaires et persiste une protéinurie autour de 0,50 g/l.
Depuis 3 ans : HTA modérée, majoration de la protéinurie autour de 1 g/l, élévation discrète de l'azotémie.

2 - Première admission dans le service en décembre 65.
L'UIV montre un rein gauche de taille normale, il n'y a pas de résidu.
La fonction rénale est altérée, avec une créatininémie à 30 mg, une clearance de la créatinine à 20 ml/mn.
Traitement : régime désodé, Aldomet, désinfectants urinaires en cures continues.

3 - Régulièrement suivie de 1965 à 1970.
Bon contrôle de l'hypertension artérielle, mais aggravation progressive et très lente de l'IRC.

OBS. N° III : NEPHRONOPHTISE.

Mr. S...Kİ René - 29 ans.

1 - Insuffisance Rénale Chronique découverte en septembre 1965, à l'occasion d'une hypertension artérielle à 21-15 qui n'existait pas l'année précédente.
Notion d'un syndrôme polyuro-polydipsique évoluant depuis 10 ans,

antécédents de protéinurie 8 ans auparavant.
La fonction rénale s'avère au premier examen très touchée (azotémie 1,60 g/l)
La cystographie et l'uréthro-cystoscopie sont normales, les reins apparaissent petits et symétriques sur les tomographies.
Le diagnostic retenu est celui de glomérulo-néphrite chronique.

2 - Admis pour la première fois dans le service en avril 1966.
L'examen clinique est normal en dehors d'une TA stabilisée à 16-11 sous Aldomet. FO stade IV.
La protéinurie est de 2,25 g/24 heures, le culot urinaire normal.
La fonction rénale est effondrée : urée 1,65 g/l ; créatininémie 91 mg/l ; clearance de la créatinine 9 ml/mn.

3 - L'évolution est marquée par une baisse lente et très progressive de la fonction rénale sur 2 ans :

- passage en épuration extra-rénale en septembre 1968 (créatininémie 180 mg, clearance de la créatinine 5 ml/mn)

4 - Homotransplantation rénale le 17/11/68.
- l'examen histologique après bi-néphrectomie simultanée conclut à une " maladie kystique de la médullaire, s'accompagnant d'une néphrite chronique à un stade ultime ".
- évolution défavorable de la greffe : après 3 crises de rejet, décès par septicémie et hémorragie digestive le 12/2/69.

OBS. N° IV : NEPHROPATHIE CHRONIQUE INDETERMINEE.

Mr. R...Y Guy - 45 ans - poids : 62 kg

1 - Découverte en 1942 d'une hypertension artérielle à 18, stable.

2 - En 1964, à l'occasion d'un syndrôme anémique, découverte d'une IRC d'emblée à un stade avancé (urée sanguine 1,70 g/l ; créatininémie 101 mg/l, clearance de la créatinine 9 ml/mn)
Il n'a pas été fait d'histologie rénale ; il existe une protéinurie à 1,50 g/24 heures avec hématurie microscopique notable. Le diagnostic envisagé est celui de glomérulo-néphrite chronique plus que de néphropathie hypertensive.

3 - L'état clinique et la fonction rénale restent stables pendant 4 ans avec élévation très progressive de la créatininémie. Le seul traitement est un régime strict associé aux hypotenseurs.
Passage en hémodialyse chronique en mars 68 (créatininémie 140 mg/l; clearance de la créatinine 45 ml/mn).
Va bien. La persistance d'une diurèse conservée aux alentours d'un litre par jour, chez un malade en hémodialyse depuis 2 ans, est en faveur d'une pyélonéphrite chronique.

OBS. N° V : NEPHROPATHIE ARTERIELLE.

Mr. B...ET André - 41 ans - 63 kg

1 - Admis pour la première fois en mars 66 pour une hypertension artérielle d'apparition récente, chez un homme ayant un état malformatif congénital (malformation de la main et de l'oeil droit)
L'UIV révèle une malformation de la jonction pyelo-uréterale droite et une importante hydronéphrose droite. L'artériographie rénale objective une sténose de l'artère rénale droite à 2 cm de son origine et une hypovascularisation du pôle inférieur du rein droit, confirmée à la scintigraphie.
On conclut à une hypertension artérielle d'origine ischémique rénale (test à l'angiotensine : 6 nanogrammes ; rénine : 33 mg/l/mn).
La fonction rénale est touchée : créatininémie 16,5 mg/l, clearance de la créatinine 58 ml/mn.

2 - Intervention chirurgicale le 10/6/66.
On découvre une thrombose artérielle avec ischémie complète du rein droit, et une importante hydronéphrose droite.
Une néphrectomie totale est faite dans l'espoir de stabiliser l'hypertension artérielle.

3 - Les suites opératoires sont marquées par le maintien de l'hypertension artérielle et le déclin progressif de la fonction rénale.
Passage en hémodialyse chronique en février 70 (créatininémie 225 mg clearance de la créatinine 2 ml/mn). Va bien.

OBS. N° VI : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE.

Mr. J...NY Marc - 19 ans

1 - Début apparent de la maladie en juin 66 par une hématurie macroscopique, un oedème malléolaire et une protéinurie à 5 g/l.

2 - Admis pour la première fois dans le service en janvier 67.
L'examen clinique est normal.
Il existe une protéinurie à 2,50 g/24 heures, une hématurie/minute de 72.000.
L'urée sanguine est de 0,45 g/l, la clearance de la créatinine de 62 ml/mn, la créatininémie de 12,5 mg/l.
La ponction-biopsie rénale révèle un aspect de glomérulo-néphrite segmentaire diffuse, proliférative et hyalinisante, avec lésions interstitielles focales importantes
Institution d'un traitement par Prednisone et Chloraminophène poursuivi pendant 6 mois (jusqu'en août 67), interruption de la chimiothérapie pour leucopénie et hypercorticisme.

3 - Aggravation progressive de l'IRC et apparition d'une hypertension artérielle.

Brutale "cassure" apparente de la fonction rénale en octobre 68 et mars 69.
Passage en épuration extra-rénale en mai 69 (créatininémie 198 mg, clearance de la créatinine 1,5 ml/mn).
Transplanté en juillet 69. Va très bien.

OBS. N° VII : GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE.

Mr. P...AU Alain - 21 ans - 64 kg

1 - Début brutal en février 65 par un tableau de glomérulo-néphrite aiguë oedémateuse, suivie d'une protéinurie persistante.
Réapparition des oedèmes en mai 65 où l'on découvre une protéinurie à 2,60 g/l, avec hématurie microscopique, et une urée sanguine à 0,64 g/l.

2 - Première hospitalisation dans le service en juillet 66.
Il n'y a pas de syndrôme néphrotique. La ponction-biopsie rénale montre un aspect de glomérulo-néphrite diffuse polymorphe, proliférative endo et extra-capillaire, avec des phénomènes inflammatoires interstitiels et des lésions vasculaires très importantes.

3 - Malgré une première cure d'Azathioprine et de Prednisone pendant 2 mois - suivie d'une deuxième cure d'Azathioprine pendant 22 mois (d'avril 67 à février 69) - une assiste à une aggravation inexorable de l'IRC avec apparition secondaire d'une hypertension artérielle.
Passage en épuration extra-rénale en novembre 69 (créatininémie 212 mg/l, clearance de la créatinine 3,5 ml/mn). Va bien.

OBS. N° VIII - SYNDROME NEPHROTIQUE.

Mr. A...NT Jean-Pierre - 24 ans - 57 kg

1 - Début de la maladie en 1959, à l'âge de 13 ans, par la survenue au décours d'une rhino-pharyngite aiguë d'un syndrôme néphrotique sévère avec protéinurie massive à 25 g/24 heures.
Evolution prolongée sous divers traitements (3 séries de Prednisone, une cure de Caryolysine et une cure d'Azathioprine) n'entrainant que des rémissions incomplètes et de durée inférieure à 6 mois par an.
L'histologie rénale a révélé en 60 une glomérulonéphrite aiguë diffuse, en 61 des lésions segmentaires sans sclérose.
La fonction rénale, redevenue normale en 61, ne cesse ensuite de se détériorer.

2 - Première hospitalisation en Centre Médico-Chirurgical FOCH en juin 65.
L'état clinique est bon, l'examen négatif, la tension artérielle à 15-10.

La protéinurie se maintient aux alentours de 10 g/24 heures.
La créatininémie est de 16 mg/l, la clearance de la créatinine de 66 ml/mn.

3 - Malgré une nouvelle tentative thérapeutique (Chloraminophène pendant 2 mois de novembre à décembre 66), il persiste une protéinurie massive et l'évolution de l'IRC se poursuit inexorablement.
Après un accident aigu dramatique (intoxication par l'eau), passage en hémodialyse chronique en novembre 68 (créatininémie 132 mg/l, clearance de la créatinine 5 ml/mn). Va bien.

OBS. N° IX : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE.

Mlle G...ER Rolande - 23 ans - 59 kg

1 - Début aigu en 1963 par une angine et un tableau de glomérulo-néphrite hématurique, suivis d'une protéinurie à 2-3 g/l persistante avec hématurie microscopique. UIV normale.
Un traitement par Prednisone est tenté pendant un an, qui n'influence pas la protéinurie.
A noter l'existence de manifestations allergiques et asthmatiques, qui ont pu faire soulever l'hypothèse d'une péri-artérite noueuse.

2 - Admise pour la première fois dans le service le 1er juillet 68.
L'examen clinique est normal hormis une hypertension artérielle à 20-12.
Les UIV avec tomographies montrent des reins de taille normale.
La protéinurie est à 2,50 g/24 heures et il n'y a pas de sydrôme néphrotique.
La fonction rénale est très touchée avec une azotémie à 0,60 g/l, une créatininémie de 23 mg/l, une clearance de la créatinine de 40 ml/mn.
L'histologie rénale objective des lésions glomérulaires et artériolaires diffuses très importantes, un infiltrat interstitiel lymphocytaire avec sclérose inahituelle par son intensité.

3 - Malgré une tentative de chimiothérapie par Chloraminophène pendant 2 mois (juillet à septembre 70), l'IRC évolue rapidement, entrecoupée d'un épisode d'hypertension artérielle maligne avec oedème cérébro-méningé.
Passage en épuration extra-rénale en juillet 69 (créatininémie 132 mg/l clearance de la créatinine 1,9 ml/mn.)
Une transplantation rénale a été pratiquée en septembre 69. Va bien.

OBS. N° X : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE.

Mr. S...DO Antonio - 23 ans - 53 kg

1 - Début brutal en décembre 65 par un épisode fébrile à 39° et un syndrôme oedémateux.

2 - Transféré dans le service en janvier 66.
L'examen clinique est normal, il existe un syndrôme néphrotique biologique avec protéinurie entre 4 et 8 g/24 heures.
Le culot urinaire et l'exploration urologique par voie basse sont normaux.
La fonction rénale est très touchée : azotémie entre 0,70 et 1 g/l ; clearance de la créatinine à 29 ml/mn.
La ponction-biopsie rénale révèle des lésions très avancées de sclérose glomérulaire avec présence de dépôts endo-membraneux.

3 - Déclin progressif de la fonction rénale sur trois ans et demi.
Pendant cette période le syndrôme néphrotique persiste, l'état général reste bon avec tension artérielle stable.
Passage en hémodialyse en mai 69.
Transplanté depuis 4 mois. Va bien.

OBS. N° XI : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE.

Mr. D...VA Jacques - 18 ans - 65 kg

1 - Découverte en septembre 65 d'une protéinurie avec hématurie microscopique, qui motivent une biopsie rénale pratiquée en mars 66 : celle-ci montre des lésions de glomérulo-néphrite aiguë. Un traitement par Chloraminophène puis Prednisone est entrepris pendant 6 mois, sans effet sur la protéinurie et l'hématurie microscopique.
En novembre 67, apparition d'une hypertension artérielle et d'une hyperazotémie à 0,60 g/l.

2 - Première hospitalisation au CMC FOCH en janvier 68.
La fonction rénale s'avère d'emblée très altérée (urée sanguine 0,95 g/l ; créatininémie 52 mg/l, clearance de la créatinine 20 ml/mn)
La ponction-biopsie rénale montre une glomérulopathie diffuse à type de hyalinose irrégulière à un stade très avancé.

3 - Aggravation régulière et rapide de l'IRC.
Passage en hémodialyse en juin 68 (créatininémie 240 mg/l, clearance de la créatinine 2 ml/mn)
Une homotransplantation rénale, à partir d'un rein du père, est tentée en juillet 68. Va bien.

OBS. N° XII : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE.

Mlle B...DE Annie - 18 ans - 43 kg

1 - Début apparent de la maladie en janvier 68 par une hématurie macroscopique, qui fait découvrir une hypertension artérielle à 23-14, une protéinurie à 6 g/l, une azotémie à 0,75 g/l.
Pas d'antécédents particuliers sinon un asthme infantile spontanément guéri.

2 - Première hospitalisation en février 68.
L'examen clinique est normal en dehors de l'hypertension artérielle.
L'UIV avec tomographies montre des petits reins et des voies excrétrices normales.
La protéinurie est de 1 à 2 g/24 heures, le culot urinaire normal.
La ponction-biopsie rénale ramène 7 glomérules tous en pain à cacheter, avec sclérose interstitielle et atrophie tubulaire : image compatible avec une glomérulo-néphrite chronique à un stade très avancé.
La fonction rénale est très altérée : urée sanguine 0,80 g/l ; créatininémie 33 mg/l, clearance de la créatinine 28 ml/mn.

3 - L'évolution est marquée par une dégradation progressive de la fonction rénale sur 1 an.
- Pose d'un shunt artério-veineux et passage en hémodialyse en février 69 (créatininémie 145 mg/l, clearance de la créatinine 2,5 ml/mn).
- Transplantation d'un rein de la mère avec binéphrectomie simultanée en mars 69. Excellent résultat actuel.

OBS. N° XIII : GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE.

Mr. R...LT Pierre - 39 ans - 60 kg

1 - Découverte à l'âge de 17 ans d'une hypertension artérielle à 17, toujours retrouvée depuis.
Découverte lors d'un examen systématique en 1965, à l'âge de 34 ans, d'une protéinurie à 0,60 g/24 heures.

2 - Première hospitalisation dans le service en mars 1967.
L'examen clinique est normal hormis l'hypertension à 18-12.
L'urographie intra-veineuse est normale, la recherche d'une cause extra-rénale d'hypertension artérielle est négative.
La protéinurie est de 3 g/24 heures, l'hématurie microscopique de 52.300 hématies/minute.
La fonction rénale est très touchée (créatininémie 52 mg/l, clearance de la créatinine 13,5 ml/mn).
La ponction-biopsie rénale révèle un aspect de glomérulopathie diffuse membrano-proliférative.

3 - Malgré un traitement par Azathioprine pendant 6 mois (avril à septembre 67), une tentative d'Indométhacine pendant 6 mois (janvier à juin 1968), la protéinurie persiste inchangée et la fonction rénale se dégrade.
Passage en hémodialyse chronique en mars 70 (créatininémie 164 mg/l, clearance de la créatinine 4 ml/mn).

II - CONFRONTATION DES OBSERVATIONS CLINIQUES AVEC LES LOIS THEORIQUES.

1) Vérification de la validité de la première loi.

A - Par représentation graphique.

Pour vérifier la validité de la première loi, qui s'exprime par l'équation :

(20) $\text{Log } P = \text{Log } P_o + kt$

nous avons établi pour chaque malade la courbe des logarithmes des créatininémies en fonction du temps.

Dans les cas où l'équation (20) est bien valable, nous devons obtenir des droites.

Nous avons procédé comme suit :

- le papier millimétré utilisé est un papier semi-logarithmique à 3 modules de format 27 x 20 (Bloc Précis n° 202).

- les créatininémies exprimées en mg/l sont portées en ordonnées en cotation logarithmique ; la grande dimension de l'échelle logarithmique permet une bonne précision graphique pour des variations faibles de P.

- les temps sont portés en abscisses en cotation linéaire. L'échelle choisie est de 1 carreau de 1 cm pour un mois ; chaque carreau de 1 mm correspond à 3 jours, ce qui donne également une bonne précision sur l'axe des temps.

B - Vérification numérique et utilisation numérique rationnelle de la courbe

a) pour chaque droite obtenue nous avons calculé les grandeurs suivantes :

- le "coefficient d'évolutivité" k
- le temps t_o et la créatininémie P_o

correspondant au début de l'IRC.

- le temps t_f et la créatininémie P_f correspondant à une clearance glomérulaire de 5 ml/mn, c'est-à-dire à la période pré-terminale de l'IRC.

La détermination de ces grandeurs a l'avantage d'une part de confirmer la validité de la loi en mettant en évidence la coincidence des valeurs théoriques calculées et des valeurs réelles mesurées sur le malade (notamment pour t_f et P_f) et d'autre part d'indiquer dans les cas

où la loi est vérifiée une méthode d'utilisation rationnelle de la courbe.

b) Nous avons procédé de la manière suivante :

- soit 3 points de coordonnées

$[t_1 = O \quad , \quad P_1]$ correspondant à la première mesure effectuée sur le malade, le temps $t_1 = O$ étant pris comme origine des temps

$[t_2 \quad , \quad P_2]$

$[t_3 \quad , \quad P_3]$

Les temps sont exprimés en jours et les créatininémies en mg/l.

- Nous pouvons écrire l'équation (20) pour chacun de ces points : nous obtenons ainsi un système de 3 équations à 3 inconnues (k, Log P_o, et t_o)

$$\text{Log } P_1 = \text{Log } P_o + k\, t_o$$
$$\text{Log } P_2 = \text{Log } P_o + k\, t_2$$
$$\text{Log } P_3 = \text{Log } P_o + k\, t_3$$

- La résolution très facile donne

$$k = 2{,}3 \frac{\log P_2 - \log P_1}{t_2}$$

(le coefficient 2,3 est introduit par la conversion des logarithmes décimaux en logarithmes népériens).

$$t_o = \frac{\text{Log } P_1 - \text{Log } P_2 + k\, t_2}{k}$$

$$\text{Log } P_o = \text{Log } P_1 - k\, t_o$$

- P_f correspondant à une clearance glomérulaire de 5 ml/mn est donné par la formule :

$$P_f = \frac{U_o\, V_o}{5}$$

et le temps t_f lu directement sur la courbe pour la valeur correspondante de P_f. Une bonne méthode pour évaluer $U_o\, V_o$, outre celles que nous avons déjà indiquées est d'utiliser la valeur extrapolée de P_o trouvée ci-dessus, et la reporter dans la formule $F_o G_o = \frac{U_o\, V_o}{P_o}$, la filtration glo-

mérulaire normale F_oG_o du sujet étant fournie par des tables tenant compte de la surface corporelle.

2) Vérification de la validité de la deuxième loi.

A - Par représentation graphique.

Pour savoir si cette deuxième loi correspondait à une réalité, nous avons également essayé de faire une représentation graphique des créatininémies en fonction des équations (28) et (29)

(28) $$\frac{1}{40}(P - P_o) - t = \frac{1}{k}(e^{-kt} - 1)$$

(29) $$\frac{1}{40}(P - P_o) = k\frac{t^2}{2}$$

- Dans le premier cas, nous avons dressé pour chaque malade la courbe $\frac{1}{40}(P - P_o) - t$, en prenant pour origine des temps une origine arbitraire (toute la difficulté provient en effet de na pas connaitre le temps t_o correspondant à P_o). Cette courbe a été établie sur du papier millimétré décimal transparent.

Puis ce calque a été transporté sur un réseau de courbes pré-établi représentant toutes les courbes $\frac{1}{k}(e^{-kt} - 1)$ pour des valeurs différentes de k . Par translation à la fois verticale et horizontale du calque, nous avons cherché pour chaque courbe clinique la coincidence avec la courbe théorique correspondante et correspondant par ailleurs à une valeur de k donnée. On lit alors directement sur le réseau de référence la valeur de k et le temps t_o.

- Dans le second cas nous avons procédé de même, en traçant pour chaque malade la courbe $\frac{1}{40}(P - P_o)$ sur papier millimétré décimal transparent, et en la reportant sur un réseau pré-établi de courbes $k\frac{t^2}{2}$. De la même façon on lit directement sur le réseau de référence la valeur de k et le temps t^o.

B - Vérification numérique et utilisation numérique rationnelle de la courbe.

Cette vérification numérique n'est aisée que dans le second type de représentation correspondant à l'équation (29).

Comme dans la première loi, le principe est de prendre 3 valeurs de P et les temps correspondants $\left[P_1 , t_1\right]$, $\left[P_2 , t_2\right]$, $\left[P_3 , t_3\right]$ - et d'écrire un système de 3 équations à 3 inconnues. Le temps t_o correspondant à P_o a été pris ici comme origine des temps. La résolution algébrique donne les valeurs suivantes :

$$K = \frac{1}{20\,(t_3 - t_2)} \left[\frac{P_3 - P_1}{t_3 - t_1} - \frac{P_2 - P_1}{t_2 - t_1} \right]$$

$$t_1 - t_o = \frac{1}{40\,K} \left[\frac{P_2 - P_1}{t_2 - t_1} \right] - \frac{t_2 - t_1}{2}$$

$$P_o = P_1 - 20\,K \left[t_1 - t_o \right]^2$$

3) Vérification de la validité de la 3ème loi.

A - Par représentation graphique.

- Pour vérifier la validité de la 3ème loi qui s'exprime par l'équation de base

(33) $\quad \text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha\, t^2$

il suffit d'examiner la courbe des logarithmes des créatininémies en fonction du temps, déjà établie pour la première loi.

- On doit obtenir ici une courbe ascendante, d'abord aplatie et assimilable à une droite (puisque pour t petit $\text{Log } P \simeq \text{Log } P_o$) puis progressivement ascendante d'allure parabolique (puisque pour t très grand $\text{Log } P \simeq \alpha\, t^2$)

B - Les calculs numériques doivent être faits sur cette courbe, comme dans les cas précédents, pour vérifier qu'il s'agit bien d'une courbe en t^2. Ici encore, le principe est de considérer 3 points

$$\left[t_1 = O , P_1\right] , \left[t_2 , P_2\right] , \left[t_3 , P_3\right]$$

Le temps t_1 correspondant à la première mesure effectuée sur le malade étant pris pour origine des temps, on peut écrire un système de 3 équations à 3 inconnues dont la résolution donne :

$$\alpha = \frac{t_3\,(\text{Log } P_2 - \text{Log } P_1) - t_2\,(\text{Log } P_3 - \text{Log } P_1)}{t_2\, t_3\,(t_2 - t_3)}$$

$$t_o = \frac{t_3^2 (\text{Log } P_2 - \text{Log } P_1) - t_2^2 (\text{Log } P_2 - \text{Log } P_1)}{2 \left[t_2 (\text{Log } P_3 - \text{Log } P_1) - t_3 (\text{Log } P_2 - \text{Log } P_1) \right]}$$

$$\text{Log } P_o = \text{Log } P_1 - k t_o^2$$

4) Vérification de la validité de la 4ème loi.

A - Par représentation graphique.

- Pour vérifier la validité de cette 4ème loi, qui s'exprime par l'équation,

(36) $\quad \text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^3$

il suffit également de se reporter à la représentation graphique des logarithmes des créatininémies en fonction du temps, telle que nous l'avons tracée pour vérifier la première loi.

- Nous devons obtenir également ici une courbe ascendante, d'abord aplatie et assimilable à une droite (puisque pour t très petit $\text{Log } P \simeq \text{Log } P_o$, puis de plus en plus ascendante avec le temps (puisque pour t grand, $\text{Log } P \simeq \alpha t^3$). La portion ascendante de cette courbe est plus abrupte que pour la loi n° 3.

B - Vérification numérique et utilisation numérique rationnelle de la courbe.

- Ici encore le principe est de considérer 3 points $\left[t_1 = O, P_1 \right]$ $\left[t_2 , P_2 \right]$, $\left[t_3 , P_3 \right]$ et d'écrire un système de 3 équations dont on extrait les 3 inconnues α , t_o , P_o .

- La loi est vérifiée si, ces 3 constantes étant établies sur les premiers points, tout point ultérieur de la courbe clinique répond à l'équation $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^3$.

- La résolution algébrique du système de 3 équations est ici plus difficile. Le principe est de transformer d'abord l'équation en t^3 en équation en t^2. On obtient

$$t_o^2 \left[3 t_3 (\text{Log } P_2 - \text{Log } P_1) - 3 t_2 (\text{Log } P_3 - \text{Log } P_1) \right]$$
$$+ \quad t_o \left[- 3 t_3 (\text{Log } P_2 - \text{Log } P_1) + 3 t_2^2 (\text{Log } P_3 - \text{Log } P_1) \right]$$
$$+ \quad t_3^3 (\text{Log } P_2 - \text{Log } P_1) - t_2^3 (\text{Log } P_3 - \text{Log } P_1) = O$$

C'est une équation de la forme :

$$A t_o^2 + B t_o + C = O$$

dont on tire

$$t_o = \frac{- B \pm \sqrt{B^2 - 4 AC}}{2 A}$$

(on ne retient évidemment que la valeur négative de t_o)

puis

$$\alpha = \frac{\text{Log } P_3 - \text{Log } P_1}{t_3^3 - 3 t_3^2 t_o + 3 t_3 t_o^2}$$

et enfin

$$\text{Log } P_o = \text{Log } P_1 + k t_o^3$$

Rappelons que pour déduire le temps et la créatininémie P_f correspondant à une clearance glomérulaire de 5 ml/mn, il faut avoir recours à l'une des formules déjà connues

$$P_f = \frac{U_o V_o}{5}$$

Ces calculs très fastidieux et longs à faire à la main, deviennent plus faciles si l'on dispose d'une machine à calculer du type de celles qu'on utilise dans certains laboratoires d'exploration fonctionnelle respiratoire rénale ou hépatique. Quoiqu'il en soit, ce calcul n'est à faire qu'une fois par malade, permettant d'établir une courbe de "prévision" du déclin de la fonction rénale - qui sera au fur et à mesure comparée avec les points réels effectivement mesurés.

IVème PARTIE

RESULTATS ET INTERPRETATION
APPLICATIONS A LA CLINIQUE ET A LA RECHERCHE

I - RESULTATS

1) La première loi $\text{Log } P = \text{Log } P_o + kt$

A - Représentation graphique.

a) Cette loi s'est avérée validée dans tous les cas de notre série entrant dans le cadre général des néphropathies interstitielles chroniques, soit 3 cas de diagnostic formel (OBS I, II, III).

Dans tous ces cas en effet la courbe Log P est une droite, et ceci quel que soit le stade évolutif de l'IRC.

Nous avons également obtenu une droite dans 2 autres observations : l'observation IV, étiquettée "néphropathie indéterminée", et dont l'histoire clinique avec les arguments dont on dispose rétrospectivement correspond très vraisemblablement à une néphropathie interstitielle ; et l'observation V dans la première partie de son évolution, où l'on obtient une droite parfaite sur 2 ans 1/2, période clinique qui correspond aussi selon toute probabilité à une néphropathie interstitielle par malformation des voies excrétrices.

b) Par ailleurs dans aucune des autres observations de notre série on n'obtient une droite prolongée

B - La confirmation numérique.

Elle a été obtenue pour les 5 cas cités, avec une précision évidemment excellente puisqu'il s'agit d'une équation linéaire simple.

a) Les valeurs de P_o extrapolées sont comprises entre 9 mg/l et 14 mg/l.

b) Les valeurs du coefficient d'évolutivité k ont été calculées et sont données dans le tableau suivant :

	k
OBS.I	$1,02.10^{-4}$
OBS.II	$5,29.10^{-4}$
OBS.III	$8,25.10^{-4}$
OBS.IV	$4,27.10^{-4}$
OBS.V	$16,03.10^{-4}$

c) Il est possible à partir de 2 points initiaux de la courbe d'obtenir avec une précision quasi parfaite la date correspondant par exemple à une créatininémie de 150 mg.

Par contre il existe une relative imprécision dans le calcul du temps t_f correspondant à une clearance glomérulaire de 5 ml/mn. Ceci est dû au fait que nous avons grossièrement déterminé $U_o V_o$ dans l'expression $P_f = \frac{U_o V_o}{5}$ par une méthode théorique standard. Nous aurions obtenu une correspondance plus étroite si, pour chaque cas, nous avions utilisé une valeur de $U_o V_o$ extraite à partir d'une mesure de la créatininémie couplée à une mesure de la clearance de l'inuline.

Les valeurs de t_f sont représentées dans le tableau suivant (où t_f est exprimé en mois, et où l'origine des temps $t_1 = O$ correspond à la première consultation).

	OBS.I	OBS.II	OBS.III	OBS.IV
t_f calculé	125 ± 6	104 ± 8	33 ± 6	57 ± 7
t_f réel	?	?	27,3	48

2) La deuxième loi $\frac{1}{40}(P - P_o) = k \frac{t}{2}^2$

Elle ne s'est trouvé vérifiée dans aucun cas, et pour aucune de ses deux formes.

A - La confrontation graphique.

Elle n'a donné à aucun moment de coincidence nette entre les courbes des malades et les réseaux pré-établis.

D'ailleurs le caractère très aplati des courbes ne permet aucune précision graphique.

B - Les vérifications numériques ont été faites pour tous les malades.

Les résultats sont dispersés et ininterprétables, et souvent absurdes comme le prouve le tableau ci-dessous.

	k	$t_1 - t_o$	P_o
OBS.I	$2,4.10^{-7}$	1136	- 386
OBS.II	$5,2.10^{-7}$	244	29
OBS.III	$2,3.10^{-6}$	754	64
OBS.IV	$7,1.10^{-7}$	2471	6
OBS.V	$1,7.10^{-5}$	129	13
OBS.VI	$3,5.10^{-8}$	12619	?
OBS.VII	$7,6.10^{-8}$	1328	14
OBS.VIII	$6,9.10^{-7}$	95	16
OBS.IX	$2,0.10^{-5}$	82	20
OBS.X	$2,2.10^{-5}$	99	72
OBS.XI	$3,3.10^{-4}$	6	52
OBS.XII	$7,0.10^{-7}$	5390	- 529
OBS.XIII	$9,9.10^{-5}$	109	28

C - Conclusion :

Cette loi ne s'applique pas à l'excrétion de la créatinine.

Elle garde sa valeur de schéma de raisonnement, et pourrait être éventuellement applicable à l'excrétion d'autres substances dans des conditions expérimentales définies.

Mais nous n'y reviendrons plus dans le cadre de ce travail.

3) La troisième loi $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^2$

A - Elle s'est avérée vérifiée au cours de tous nos cas de glomérulo-néphrite chronique (OBS. VI à XIII)

a) Graphiquement

- on obtient dans tous les cas une courbe ou une portion de courbe ascendante en "crochet", présentant une première partie aplatie faiblement ascendante et plus ou moins assimilable à une droite, suivie d'une seconde partie de plus en plus ascendante et plus ou moins assimilable à une parabole.

- La confusion avec une portion de droite ne pourrait se faire que dans des intervalles très limités et dans les conditions suivantes :

soit au tout début dans la zone linéaire, soit dans la période terminale où la courbe figure une branche parabolique très ascendante se rapprochant d'une asymptote.

Quoi qu'il en soit, si l'on dispose de points de créatininémie suffisamment rapprochés (1 point tous les 2 mois suffit pour avoir une bonne précision graphique) la courbe prend déjà son allure caractéristique, différente de celle des néphropathies interstitielles, pour des créatininémies inférieures à 20 mg/l.

b) La vérification numérique, portant sur la détermination de la constante d'évolutivité α , les valeurs P_o et t_o d'une part, P_f et t_f d'autre part - ainsi que sur la vérification de la coincidence de points calculés et de points réels pour des valeurs intermédiaires de la créatininémie - a confirmé la validité générale de la loi.

B - En réalité l'étude approfondie des courbes complètes, celles qui couvrent toute l'évolution de la maladie depuis la phase de début jusqu'à la phase ultime, nous a révélé que nous étions en présence de 2 types de courbes légèrement différentes.

a) Le premier type de courbe respecte de bout en bout la loi $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^2$.

L'exemple en est l'observation VIII.

Les constantes de l'équation de base ont été calculées à partir de 3 points initiaux figurés sur la courbe $\left[t_1 = O, P_1 = 16 \right]$, $\left[t_2 = 516 , P_2 = 18 \right]$, $\left[t_3 = 710 , P_3 = 23 \right]$. Les temps sont en jours et les créatininémies en mg/l.

Nous avons obtenu les valeurs suivantes :

$\alpha = 6,3.10^{-7}$, $t_o = -178$, $P_o = 15$

Nous avons recherché pour P le degré de coincidence entre les valeurs théoriques calculées et les valeurs réelles mesurées au laboratoire, pour 2 temps situés plus loin sur la courbe, les temps $t_4 = 1020$ et $t_5 = 1230$, ce dernier correspondant à t_f.

Les résultats sont figurés ci-dessous :

	P réel	P calculé
$t_4 = 1020$	60	72
$t_5 = 1230$	135	143

De même nous avons recherché une correspondance entre les temps calculés et les temps réels pour des valeurs standards de la créatininémie

	t réel	t calculé
P = 50	960	800
P = 100	1155	1129
P = 140	1240	1257

On voit que la loi est vérifiée sur l'ensemble de l'évolution, avec un pourcentage d'erreurs de 10 à 20 % qui diminue au fur et à mesure que l'on s'approche de la partie ascendante de la courbe, où la créatininémie subit des variations nettes dans des intervalles de temps brefs. La précision obtenue est bonne et même inattendue si l'on tient compte qu'elle reste du même ordre de grandeur que celle du dosage de la créatininémie (10 % d'erreur d'après Henry), malgré les extrapolations dans l'avenir qui évidemment augmentent les coefficients d'erreurs.

b) Le second type de courbe respecte la loi théorique $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^2$ pendant la majorité de l'évolution, mais la portion terminale de la courbe s'infléchit vers le haut selon une pente plus abrupte obéissant à une loi en t^3.

L'exemple en est apporté par les observations VI et VII :

- Pour l'observation VI, le calcul donne :

$\alpha = 9,0.10^{-7}$, $t_o = -42$, $P_o = 12,4$

L'étude des temps correspondant à des créatininémies standards a fourni les repères suivants :

OBS. VI	t réel	t calculé
P = 50	675	818
P = 100	800	1002
P = 200	900	1156

- Pour l'observation VII, le calcul donne

$\alpha = 5,17.\ 10^{-7}$ $\quad t_o = 155$ $\quad P_o = 15$

et l'on obtient les repères suivants :

OBS. VII	t réel	t calculé
P = 50	975	979
P = 100	1100	1240
P = 200	1155	1456

- A titre de comparaison, nous avons établi à partir des 3 points initiaux de référence les équations de base non pas en t^2 mais en t^3, et nous avons déduit les chiffres suivants :

OBS. VI	t réel	t calculé
P = 50	675	421
P = 100	800	490

OBS. VII	t réel	t calculé
P = 50	975	697
P = 100	1100	814

Ces repères numériques sont éloquents : les courbes de créatininémies qui pendant la première partie de l'évolution respectaient la loi $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^2$ se conduisent à la phase terminale comme si elles respectaient une loi $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^3$ secondairement apparue.

4) La quatrième loi $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^3$

A - On ne peut l'appliquer à l'évolution d'ensemble d'aucun des cas de notre série ,

a) graphiquement cette loi se traduit bien par une courbe ascendante en crochet, de la même forme générale que celle des glomérulonéphrites chroniques.

b) mais les calculs numériques, dont nous avons donné un exemple ci-dessus, aboutissent à des durées d'évolution théoriques très nettement raccourcies par rapport aux durées réellement constatées.

B - Nous avons reconnu cette équation en t^3 dans deux circonstances :

a) à une phase avancée de certaines glomérulo-néphrites chroniques, nous en avons déjà parlé.

b) dans la deuxième partie de l'évolution de l'observation V, phase qui cliniquement coincidait avec l'apparition d'une hypertension artérielle sévère. Nous avons vérifié par le calcul que cette portion de droite correspondait effectivement à une croissance en t^3.

II - INTERPRETATION D'ENSEMBLE.

Nous avons donc retenu trois lois de la décroissance de la fonction rénale au cours de l'IRC sur les quatre proposées, et chacune trouve son application dans des circonstances cliniques bien définies.

Si l'on revient aux concepts théoriques qui ont servi de base à l'établissement mathématique de ces lois, ils se trouvent eux-mêmes validés.

Ceci nous permet d'affirmer les conclusions suivantes :

1) Au cours des néphropathies interstitielles chroniques.

A - La filtration glomérulaire, représentant la masse néphronique active ou encore le nombre de néphrons fonctionnels restants, décroit de façon exponentielle.

La loi $FG = F_o G_o . e^{-kt}$ se traduit au niveau de la créatininémie par la loi $P = P_o . e^{kt}$

B - Ceci signifie que les néphrons sont détruits par un processus continu selon le simple hasard statistique.

Le "coefficient d'évolutivité" k est ici une constante égale à la constante de dispersion statistique.

C - Cette notion de dispersion statistique ne nous étonne pas.

Les constatations anatomo-pathologiques au cours des néphropathies chroniques révèlent le caractère habituellement diffus de la répartition des lésions, avec coexistence de stades de destruction variés ; et la notion de hasard statistique est implicitement incluse aussi bien dans la théorie du "néphron intact" que dans la théorie adverse.

Le fait important au cours des néphropathies interstitielles chroniques est que le hasard statistique est seul en cause, et que le pourcentage des néphrons détruit à chaque unité de temps est constant et égal à k.

2) Au cours des Glomérulo-néphrites Chroniques.

A - La filtration glomérulaire décroit selon la loi

$FG = F_oG_o . e^{-\alpha t^2}$, ce qui se traduit au niveau de la créatinémie par la loi $P = P_o . e^{\alpha t^2}$.

B - Ceci signifie que la filtration glomérulaire décroit non seulement par un processus continu statistique, mais encore du fait d'un facteur supplémentaire venant à chaque intervalle de temps léser un nombre supplémentaire de néphrons, facteur qui lui-même augmente linéairement avec le temps : ce facteur pourrait mesurer, par exemple, l'activité d'un taux croissant d'anticorps en concentration relative ou en concentration absolue.

3) L'intervention d'un facteur vasculaire artériel affecte la décroissance de la filtration glomérulaire d'un exposant supplémentaire.

A - Ceci se traduit pour certaines courbes par la loi

$FG = F_oG_o . e^{-\alpha t^3}$, qui se répercute au niveau de la créatininémie par la loi $P = P_o . e^{\alpha t^3}$.

B - Les éléments qui ont étayé cette hypothèse sont les suivants :

- des courbes en t^3 ont été constatées à la phase terminale des glomérulopathies : et l'on sait avec quelle fréquence l'histologie rénale révèle à ce stade la survenue de lésions vasculaires venant précipiter l'évolution.
- une courbe en t^3 a également été constatée dans la deuxième partie de l'observation V, phase clinique dominée par une hypertension artérielle sévère.

C - La loi $FG = F_oG_o . e^{-\alpha t^3}$ signifie sur le plan physio-pathologique que la décroissance de la filtration glomérulaire relève simultané-

ment outre le facteur statistique :

- soit de 2 autres facteurs augmentant chacun linéairement avec le temps (que nous pouvons supposer être, par exemple, une sécrétion croissante d'anticorps et une altération mécanique des vaisseaux)

- soit d'un seul facteur supplémentaire augmentant lui-même exponentiellement avec le temps (que nous pourrions supposer être, par exemple, une artériolite immunologique).

D - Il serait évidemment tentant d'étendre la loi générale $P = P_o \cdot e^{\alpha t^3}$ à l'ensemble des néphropathies vasculaires.

Nous ne le pouvons pas dans le cadre de cette étude, n'ayant pas eu suffisamment de cas à considérer.

Il est par ailleurs possible, si l'on se réfère aux caractères évolutifs cliniques des néphropathies vasculaires, que l'on obtienne deux types de courbes : par exemple des courbes en t^2 pour certaines néphropathies hypertensives agissant par un effet "mécanique", et des courbes en t^3 pour les vascularites immunologiques.

Nous sommes ici en plein domaine des hypothèses : mais nous ouvrons un champ d'investigations qui nous semble prometteur.

III - APPLICATIONS CLINIQUES.

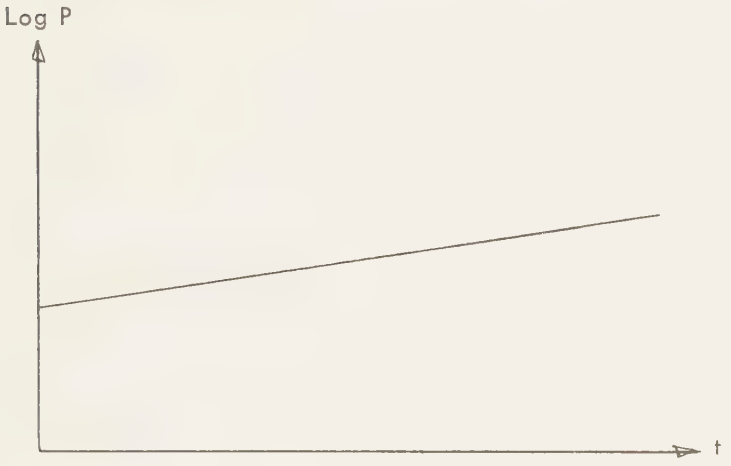
Elles découlent à l'évidence des résultats précédents et de leur interprétation :

1) Elaboration d'une nouvelle méthode de diagnostic étiologique des néphropathies chroniques.

A - Cette méthode repose sur le simple examen de la courbe graphique représentant les logarithmes des créatininémies en fonction du temps, courbe très facile à dresser sur du papier semi-logarithmique.

a) au cours des Néphropathies Interstitielles Chroniques

- on obtient une droite, répondant à l'équation
$\text{Log } P = \text{Log } P_o + kt$



b) au cours des Glomérulo-néphrites Chroniques :

- on obtient une courbe ascendante en crochet, répondant à l'équation $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^2$

c) enfin, à une phase avancée des néphropathies précédentes, l'infléchissement de la portion terminale de la courbe selon une pente plus abrupte répondant à l'équation $\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^3$, témoigne très probablement de l'intervention d'un facteur supplémentaire vasculaire.

B - Les observations III, IV et V illustrent parfaitement bien la valeur diagnostique de notre test :

a) Pour l'observation III, le seul examen de la courbe aurait suffi à poser le diagnostic d'un processus de néphropathie interstitielle chronique, chez un malade considéré jusque là comme atteint d'une glomérulo-néphrite.

Effectivement la vérification anatomo-pathologique ultérieure, lors de la binéphrectomie associée à la greffe a confirmé qu'il s'agissait d'une maladie kystique de la médullaire.

b) L'observation IV, étiquettée " néphropathie indéterminée " comporte une courbe typique de néphropathie interstitielle chronique. Des arguments ultérieurs sont venus confirmer la probabilité de ce diagnostic.

c) Enfin la première portion de l'observation V correspond typiquement à une néphropathie interstitielle quant à sa représentation graphique - et ce diagnostic est corroboré par la clinique.

C - Ce test diagnostique prend toute sa valeur à une phase avancée des néphropathies chroniques - et dans tous les cas où la ponction-biopsie rénale est contrindiquée ou en défaut, et où l'on ne peut se fier qu'à des arguments indirects.

Mais il peut rendre service aussi à n'importe quel stade de la maladie, même au début nous l'avons dit.

L'essentiel est de disposer de "points" de créatininémie ni trop ni trop peu espacés, permettant le dessin d'une courbe continue précise : cette courbe précise permet en outre des calculs numériques plus justes dans la mesure où l'on ne tient pas compte des points mesurés situés trop à l'écart du tracé et qui correspondent vraisemblablement à une erreur du dosage.

L'idéal serait de disposer de dosages de créatininémie tous les 1 à 2 mois, ce qui est tout à fait possible chez des malades suivis en consultation.

2) Elaboration d'une nouvelle méthode de pronostic et de surveillance du malade au cours des néphropathies chroniques.

Le calcul pour chaque cas du "coefficient d'évolutivité", des grandeurs t_o et P_o, t_f et P_f, permet avec une précision correcte :

A - d'extrapoler la durée d'évolution de la maladie depuis son début, de situer un événement clinique par rapport à ce début.

B - de tracer à partir de 3 points une courbe théorique de l'évolution ultérieure prévue, qui sera ensuite comparée avec la courbe réelle.

Cette confrontation permet d'interpréter toute "cassure" apparente de la courbe du malade :

- soit cassure "physiologique", correspondant à la zone d'infléchissement normal de la courbe : et il est possible de calculer à l'avance à quel moment la créatininémie se mettra à augmenter de plus en plus rapidement.

- soit cassure imprévue, à interpréter en fonction du contexte clinique.

C - Cette méthode permet surtout de prévoir à long terme la date de la phase ultime de la maladie : ce qui rend possible, dans un Centre de Néphrologie, d'organiser un planning rationnel des hémodialyses chroniques et des greffes.

3) Intérêt thérapeutique.

A l'échelon statistique, dans un cadre histologiquement bien défini de néphropathies chroniques, la comparaison des courbes d'un malade à l'autre et chez chaque malade avant et après traitement, peut contribuer à juger de l'efficacité réelle d'une thérapeutique telle que l'Azathioprine ou l'Indométhacine.

IV - APPLICATIONS A LA RECHERCHE.

1) Contribution à la compréhension des mécanismes physio-pathologiques des néphropathies chroniques.

Nous avons déjà très largement développé ce thème dans le chapitre de l'interprétation des résultats.

Il est intéressant de remarquer que notre méthode permet en théorie, à titre d'exemple, de "mesurer" l'intervention progressive d'un facteur vasculaire, par le calcul de la surface qui existe entre la courbe théorique en t^2 et une courbe réelle qui progressivement s'infléchit en t^3.

2) Mise au point d'une hypothèse générale de travail en pathologie rénale.

A - Nous avons proposé un mode de raisonnement général et plusieurs schémas de lois qui peuvent s'appliquer à d'autres substances secrétées par le rein, à d'autres fonctions du rein telles les diverses fonctions

tubulaires ou le débit sanguin rénal.

A titre d'exemple, les lois que nous avons établies peuvent être utilisées telles quelles pour étudier la décroissance de la clearance de l'inuline : il suffit de faire des règles de trois pour obtenir UV constant et raisonner alors sur P. On pourrait aussi raisonner sur UV à P constant.

B - La comparaison des profils de décroissance ainsi obtenus pourrait venir s'adjoindre aux divers renseignements cliniques, anatomo-pathologiques, chimiques et immunologiques, pour permettre de mieux éclairer les processus physio-pathologiques en cause.

CONCLUSIONS

I - La diversité et la complexité des fonctions du rein rendent difficile l'établissement d'un test clinique qui soit à la fois globalement représentatif de la fonction rénale, fidèle au long de l'insuffisance rénale chronique, et de réalisation pratique simple.

Au terme d'une revue générale des différentes épreuves habituellement utilisées, dont les méthodes isotopiques récemment proposées, la mesure de la clearance glomérulaire $\frac{UV}{P}$ par l'Inuline ou le Thiosulfate de Sodium, reste l'épreuve de référence, habituellement couplée à la mesure de la clearance du P.A.H. et au calcul de la Fraction de Filtration. Mais l'inconvénient majeur de cette méthode réside dans la nécessité d'une perfusion continue et de cathétérismes vésicaux.

Par contre, la clearance de la créatinine endogène, du fait de la remarquable constance dans le nycthémère du taux plasmatique et de l'excrétion urinaire chez un même sujet, reste l'épreuve la plus aisément réalisable et la plus usitée, permettant une surveillance clinique par des mesures répétées. Les écueils de ce test concernent les difficultés du dosage, les imprécisions relatives à l'appréciation de la fraction urinaire U.V., et l'intervention d'une secrétion tubulaire d'autant plus accrue que l'on s'avance dans l'insuffisance rénale chronique.

II - Notre premier propos en cours de ce travail a été d'essayer de démontrer que la simple mesure de la créatininémie P apporte des renseignements au moins équivalents à ceux de la clearance de la substance, et moins entachés d'erreur du fait de la suppression du facteur UV

1/ Nous avons établi, par le raisonnement, une équation reliant chez un même sujet, les trois grandeurs P, UV et $\frac{UV}{P}$ de telle façon, que la connaissance de l'une d'elle permet la détermination automatique des deux autres.

2/ Nous avons pu démontrer que la seule créatininémie était un fidèle reflet de la clearance glomérulaire, et nous avons proposé les formules suivantes permettant de déduire, à partir de la créatininémie P, la clearance de l'inuline :

$$P_{créat} = \frac{\text{Constante}}{Cl_{in}} \qquad P_{créat} = \frac{\text{Constante}}{Cl_{in}\left(1{,}7 - \frac{Cl_{in}}{200}\right)}$$

III - Notre second but, en tenant compte des résultats précédents, a été d'essayer d'élaborer une loi générale de la décroissance de la fonction rénale au cours de l'Insuffisance Rénale Chronique.

Nous avons établi par le raisonnement quatre lois théoriques possibles, et pour chacune de ces lois nous avons écrit l'équation correspondante de la créatininémie en fonction du temps.

IV - La confrontation de ces lois théoriques avec 13 observations cliniques d'Insuffisances Rénales Chroniques, d'étiologies et de stades très variés, a permis de dégager les conclusions et les applications pratiques suivantes :

1/ Applications cliniques.

A - Elaboration d'une nouvelle méthode de diagnostic étiologique au cours des néphropathies chroniques.

Cette méthode repose sur le simple examen de la courbe graphique représentant les logarithmes des créatininémies en fonction du temps, courbe très facile à dresser sur papier semi-logarithmique.

- Au cours des Néphropathies Interstitielles Chroniques :

on obtient une droite, qui répond à l'équation

$$\text{Log } P = \text{Log } P_o + kt$$

- Au cours des Glomérulonéphrites Chroniques :

on obtient une courbe ascendante en crochet, qui répond à l'équation

$$\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^2$$

- Enfin l'intervention d'un facteur vasculaire artériel peut faire infléchir la portion terminale des courbes précédentes selon une pente plus abrupte répondant à l'équation

$$\text{Log } P = \text{Log } P_o + \alpha t^3$$

Cette dernière équation pourrait peut-être être généralisée à l'ensemble des néphropathies vasculaires.

B - Elaboration d'une nouvelle méthode de pronostic et de surveillance du traitement au cours des néphropathies chroniques

Dans chacun des cadres étiologiques précédents, nous avons extrait à partir des équations de base des formules numériques permettant de calculer pour chaque malade :

- le "coefficient d'évolutivité" k ou α de la néphropathie

- le temps t_o et la créatininémie P_o correspondant au début de l'Insuffisance Rénale Chronique

- le temps t_f et la créatininémie P_f correspondant à la phase pré-terminale.

La détermination de ces grandeurs permet

- d'extrapoler la durée d'évolution de la maladie depuis son début, de situer un événement clinique par rapport à ce début

- de tracer une courbe théorique de l'évolution ultérieure prévue, et d'interpréter toute cassure normale ou imprévue survenant sur cette courbe

- surtout de prévoir à long terme la date de la phase ultime de la maladie : ce qui rend possible, dans un Centre de Néphrologie, d'organiser un planning rationnel des hémodialyses chroniques et des transplantations rénales.

C - Intérêt thérapeutique

A l'échelon statistique, dans un cadre défini de néphropathies telles les glomérulo-néphrites chroniques, la comparaison des courbes d'un malade à l'autre, et chez chaque malade avant et après traitement, peut utilement contribuer à juger de l'efficacité réelle des diverses thérapeutiques proposées.

2/ Applications à la recherche.

A - Contribution à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des néphropathies chroniques.

Les concepts théoriques qui ont servi de base à l'établissement mathématique de lois, secondairement vérifiées par la

réalité se sont trouvés du même fait corroborés.

Ceci nous a permis d'affirmer que :

- au cours des néphropathies interstitielles chroniques : la filtration glomérulaire décroit de façon exponentielle, du seul fait d'un facteur de dispersion statistique affectant la destruction continue des néphrons.

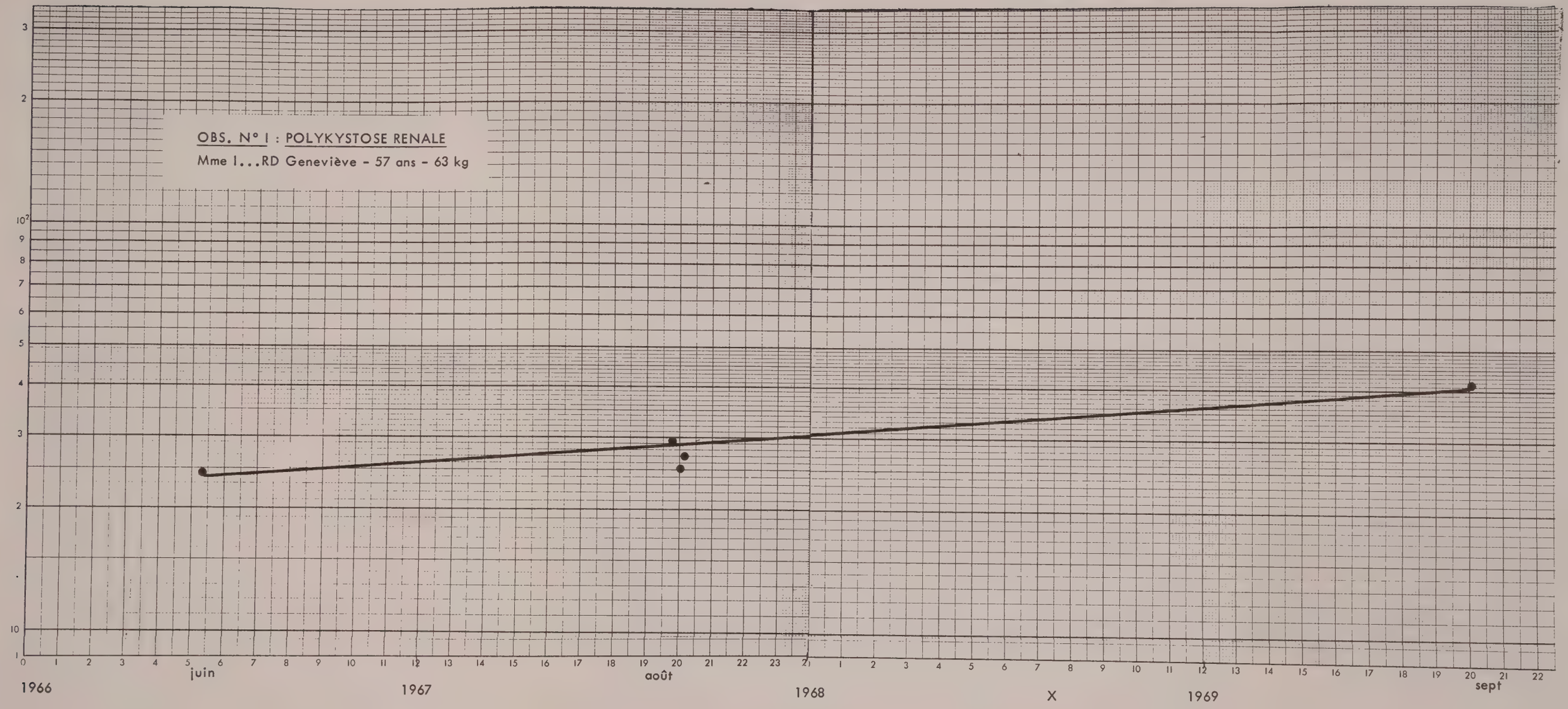
- au cours des glomérulo-néphrites chroniques : intervient un facteur supplémentaire qui augmente lui-même de façon linéaire avec le temps, et qui pourrait mesurer par exemple l'activité d'un taux croissant d'anticorps.

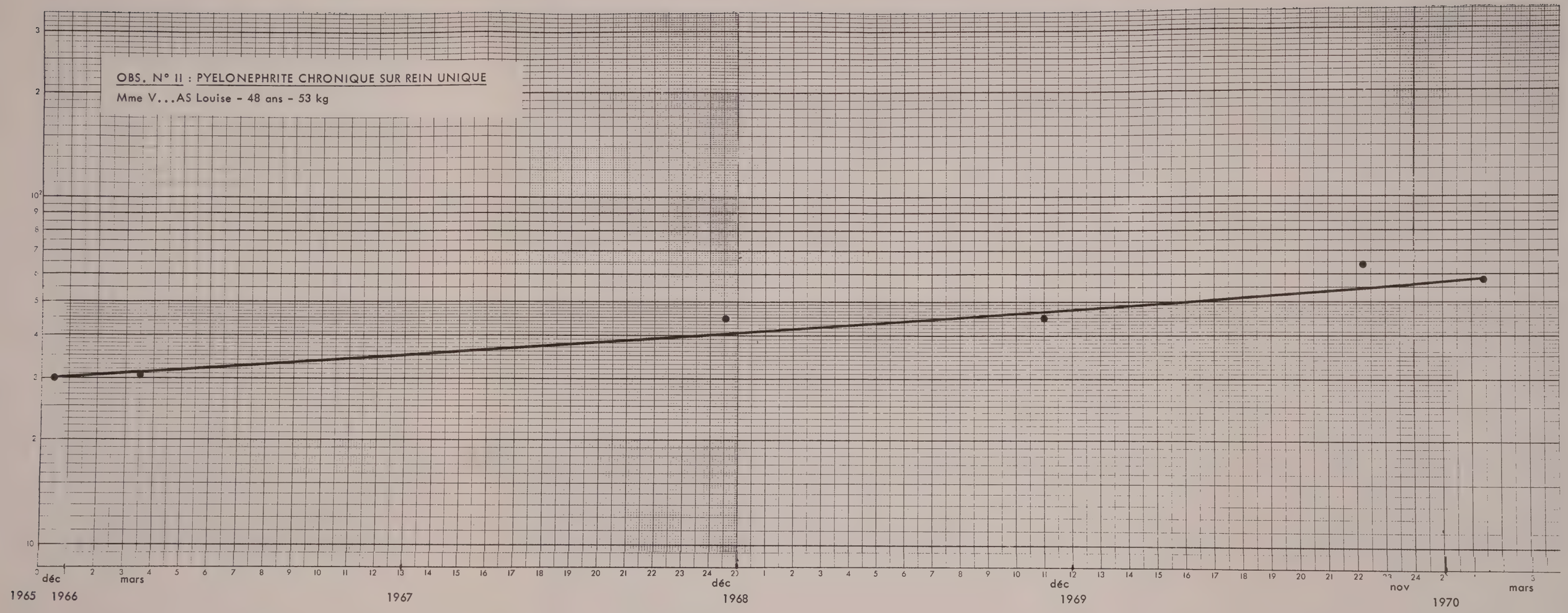
- l'intervention d'un facteur vasculaire artériel vient ajouter un nouvel exposant à la décroissance de la filtration glomérulaire.

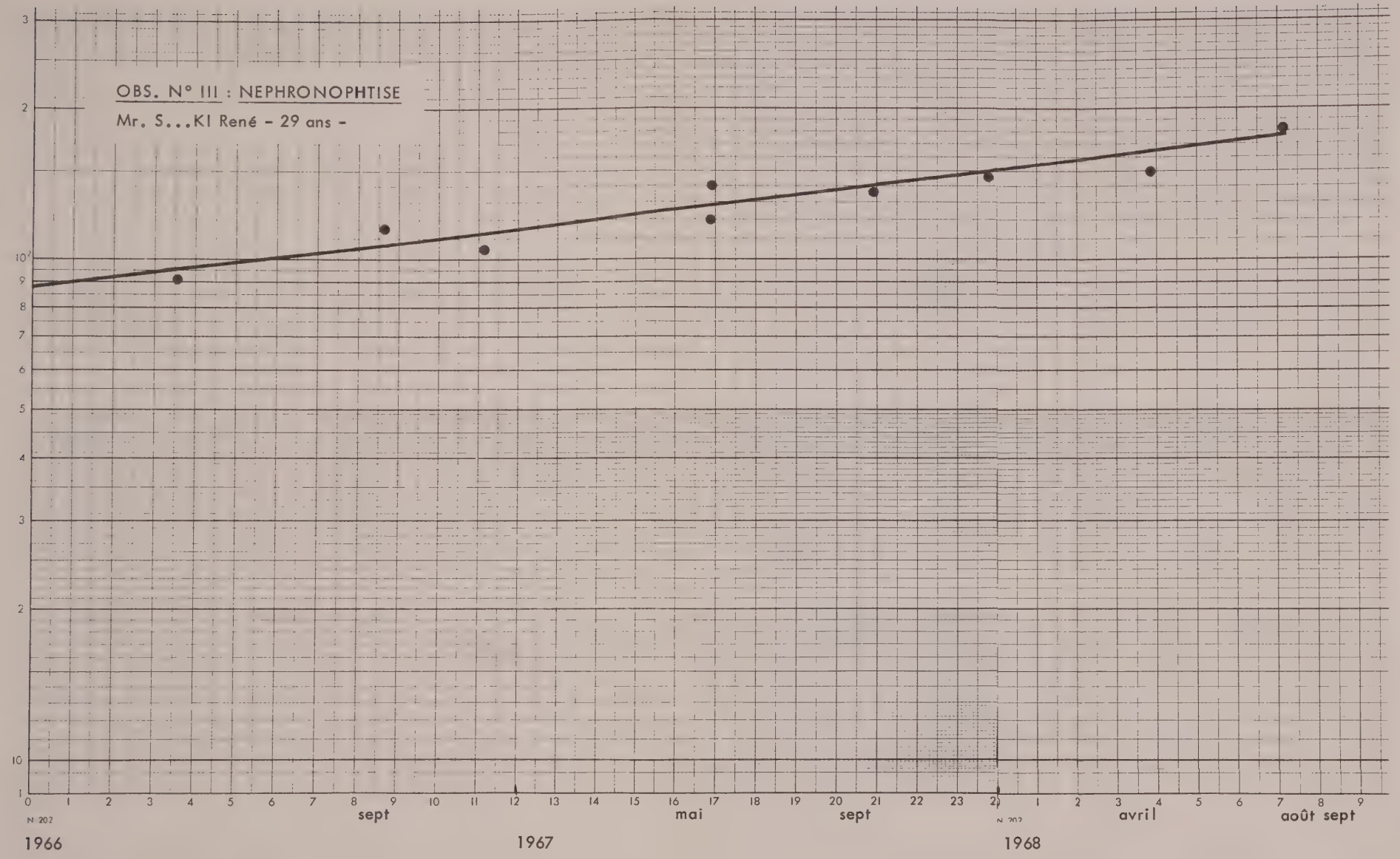
B - Mise au point d'une hypothèse générale de travail en pathologie rénale.

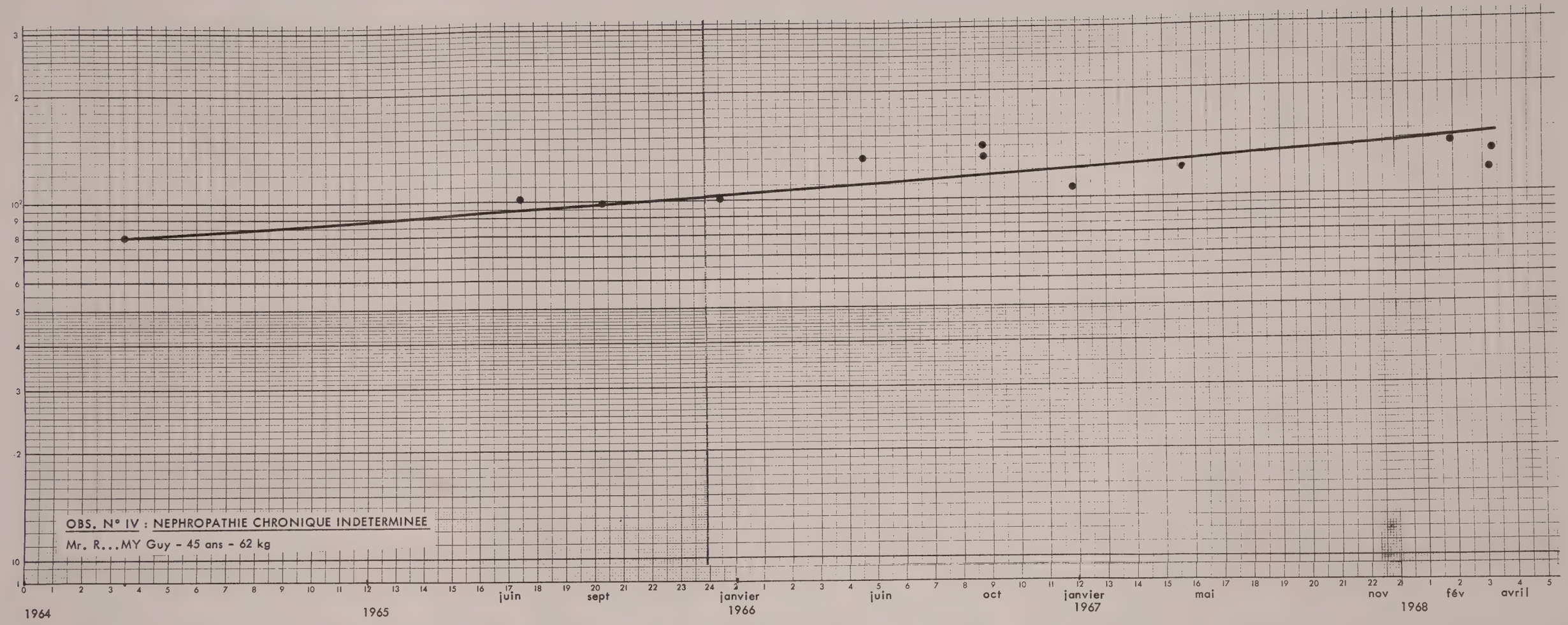
Nous avons proposé un mode de raisonnement général, et plusieurs schémas de lois qui peuvent s'appliquer non seulement à la filtration glomérulaire, mais aussi à d'autres fonctions du rein, telles les diverses fonctions tubulaires et le débit sanguin rénal.

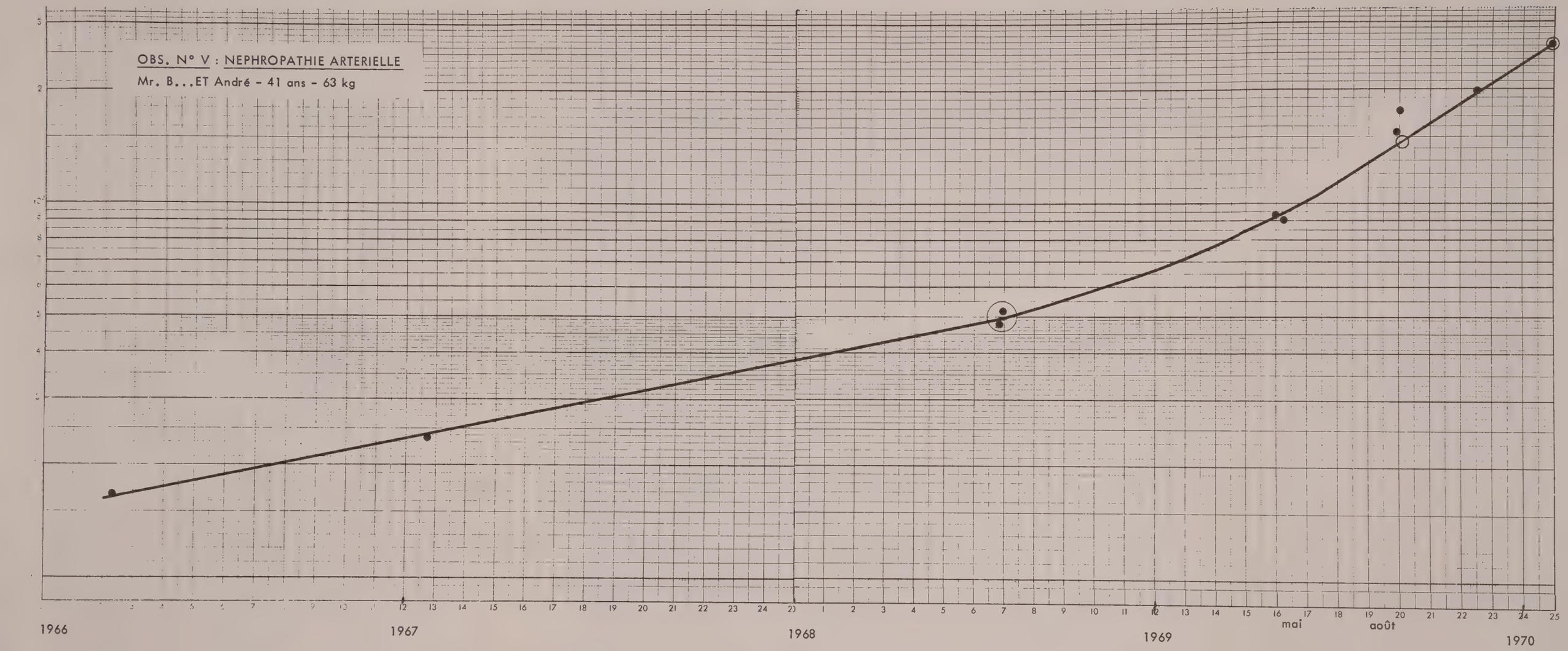
La comparaison des profils de décroissance ainsi obtenus pourrait venir s'adjoindre aux renseignements cliniques, anatomo-pathologiques, chimiques et immunologiques, pour permettre de mieux comprendre les processus en jeu dans le rein malade, et peut-être de façon indirecte dans le rein sain.

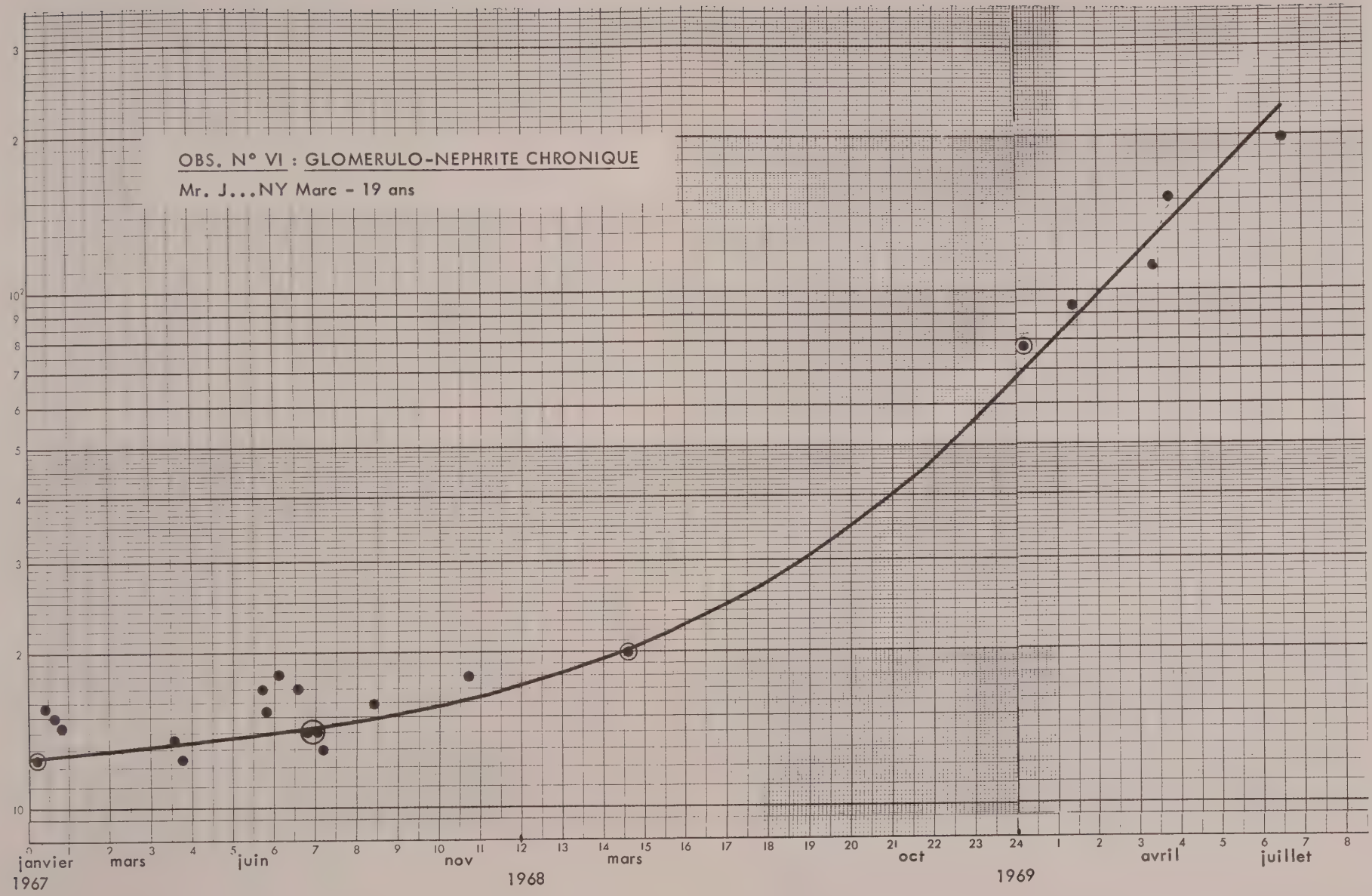

OBS. N° 1 : POLYKYSTOSE RENALE
Mme I...RD Geneviève - 57 ans - 63 kg
3
2
10²
9
8
7
6
5
4
3
2
10
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 21 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
juin
août
sept
1966
1967
1968
X
1969

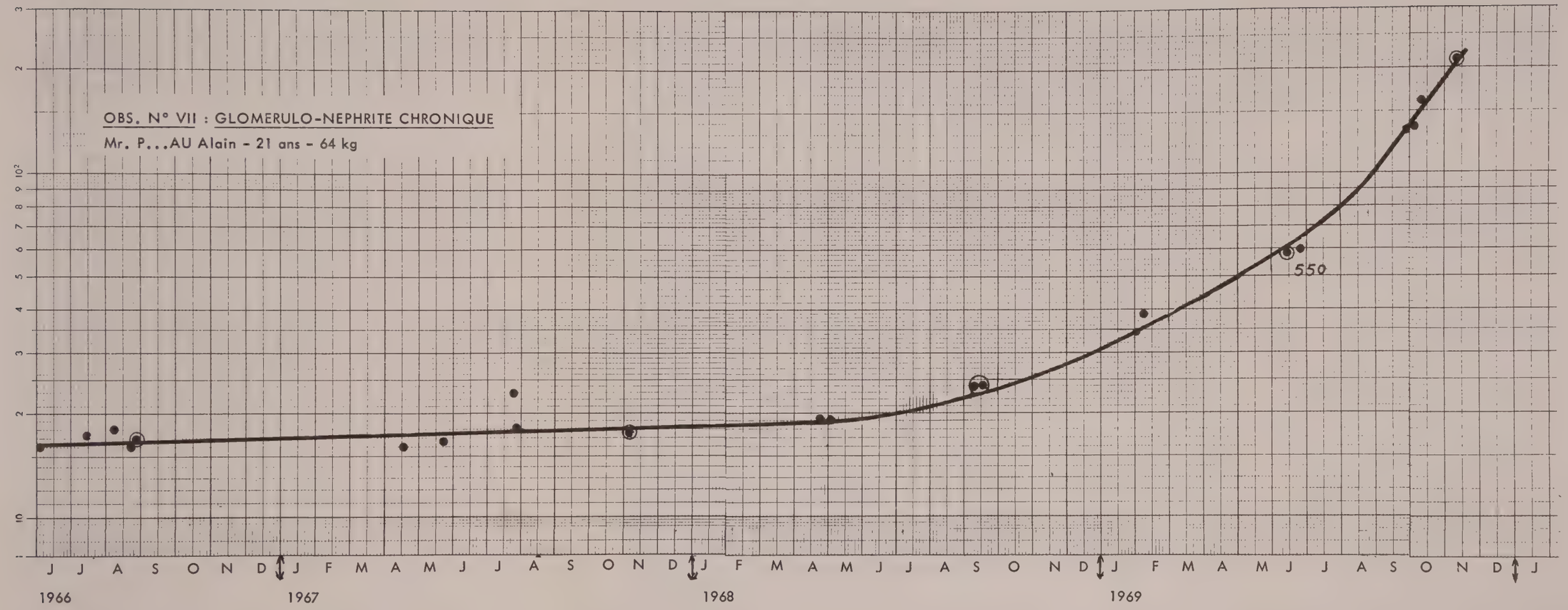

OBS. N° II : PYELONEPHRITE CHRONIQUE SUR REIN UNIQUE
Mme V...AS Louise - 48 ans - 53 kg
déc
mars
déc
déc
nov
mars
1965
1966
1967
1968
1969
1970

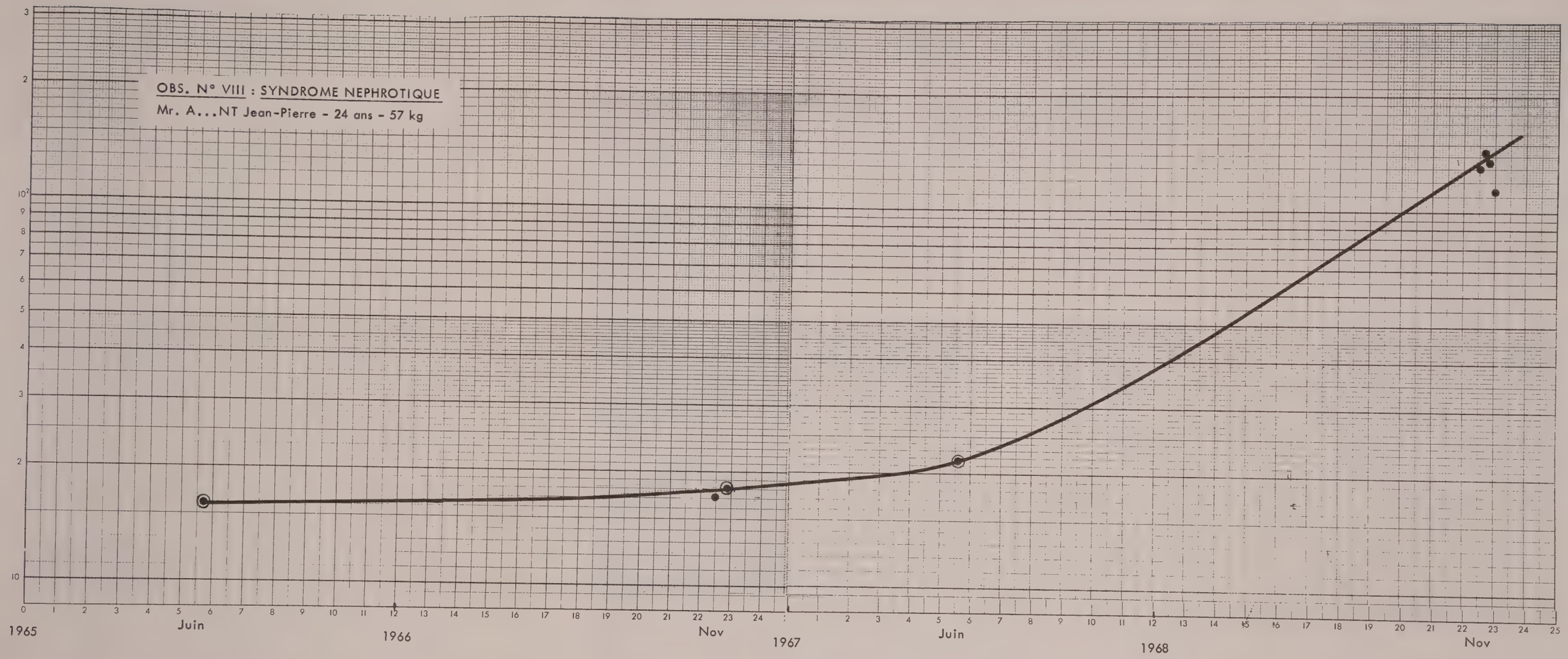

OBS. N° III : NEPHRONOPHTISE
Mr. S...KI René - 29 ans -
3
2
10⁴
9
8
7
6
5
4
3
2
10
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5 6 7 8 9
N 202
sept
mai
sept
N 202
avril
août sept
1966
1967
1968

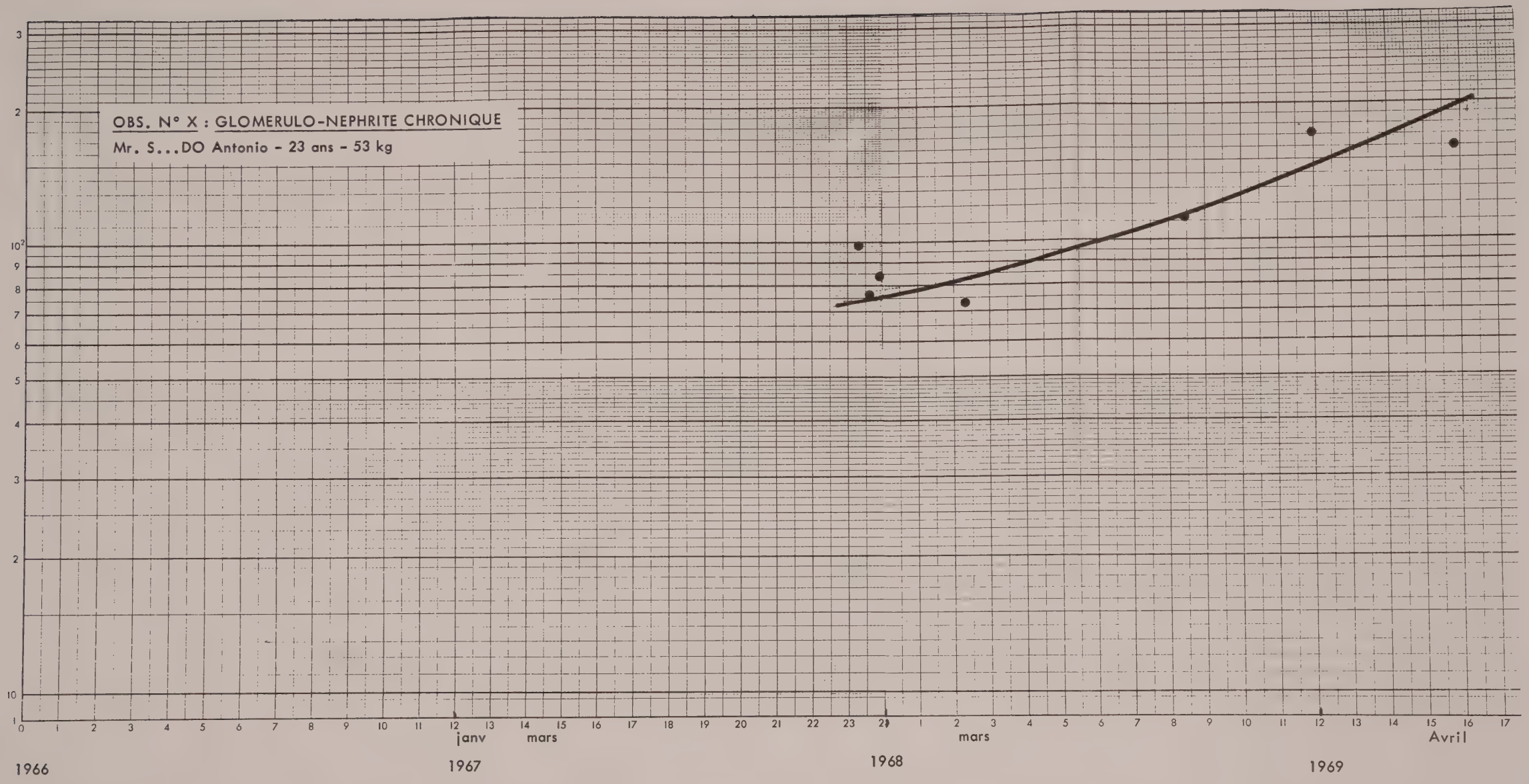

OBS. N° IV : NEPHROPATHIE CHRONIQUE INDETERMINEE
Mr. R...MY Guy - 45 ans - 62 kg
3
2
10²
9
8
7
6
5
4
3
·2
10
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 1 2 3 4 5
1964
1965
juin
sept
janvier
1966
juin
oct
janvier
1967
mai
nov
1968
fév
avril

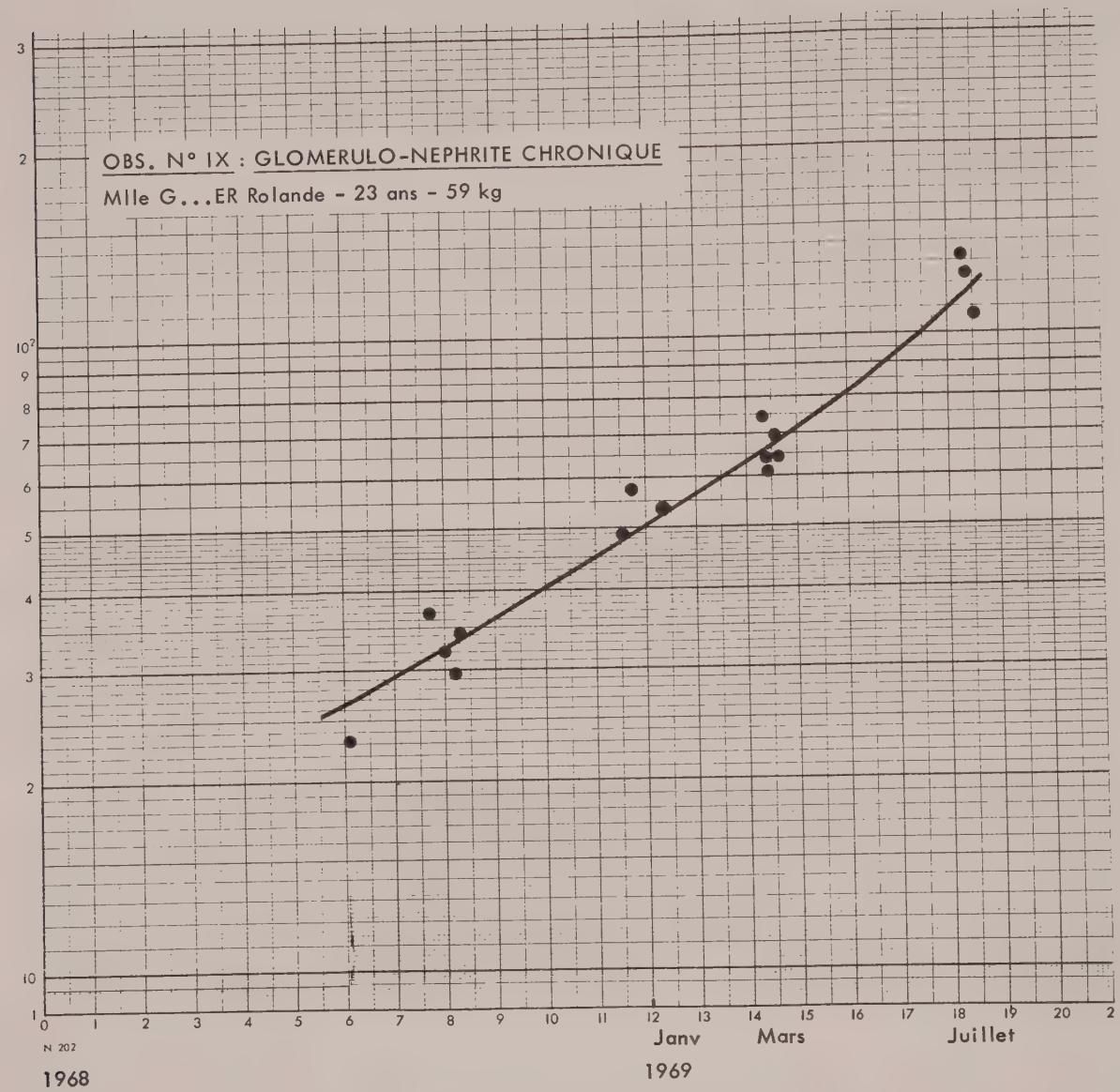

OBS. N° V : NEPHROPATHIE ARTERIELLE
Mr. B...ET André - 41 ans - 63 kg
1966
1967
1968
1969
mai
août
1970

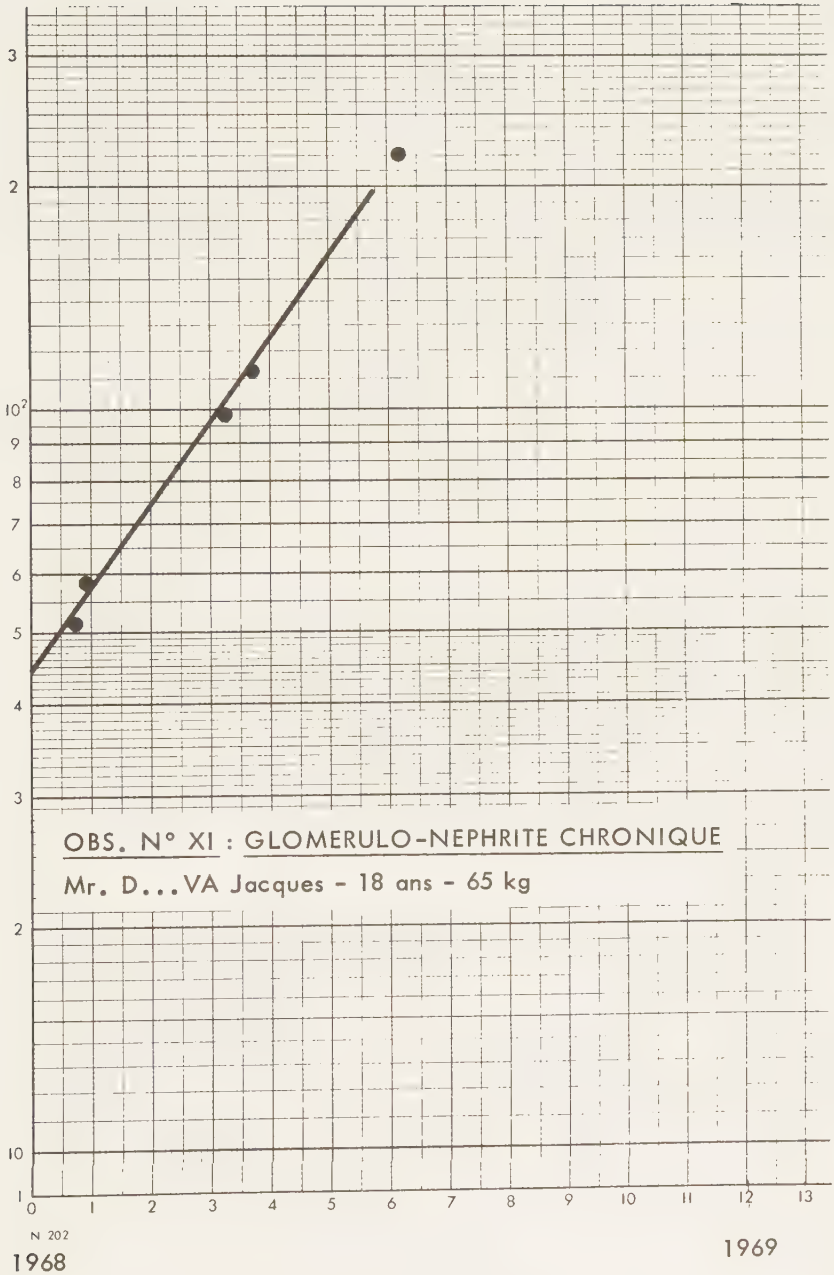

OBS. N° VI : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE
Mr. J...NY Marc - 19 ans
janvier
1967
mars
juin
nov
1968
mars
oct
1969
avril
juillet

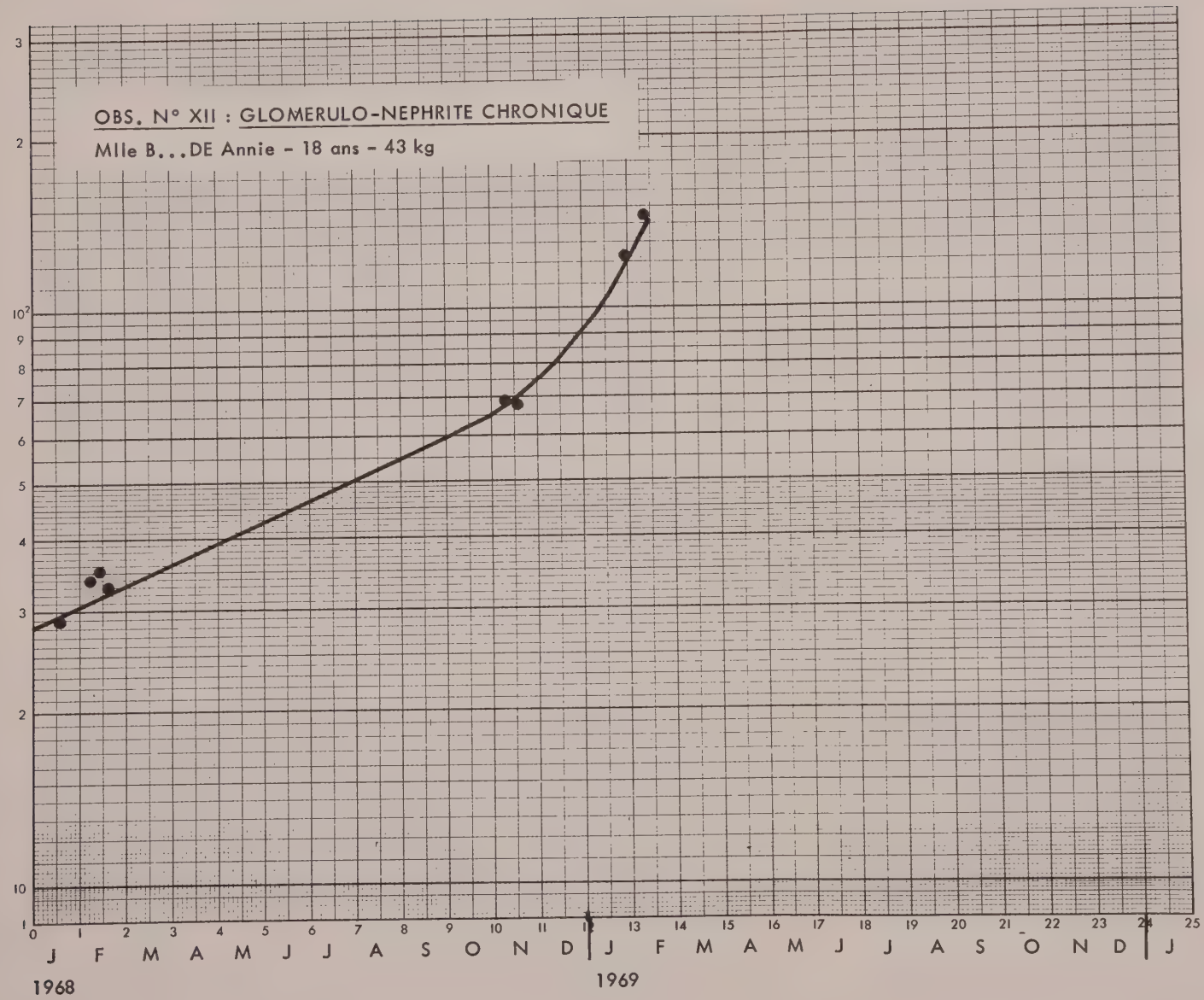

OBS. N° VII : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE
Mr. P...AU Alain - 21 ans - 64 kg
550
3
2
10^2
9
8
7
6
5
4
3
2
10
J J A S O N D J F M A M J J A S O N D J F M A M J J A S O N D J F M A M J J A S O N D J
1966
1967
1968
1969

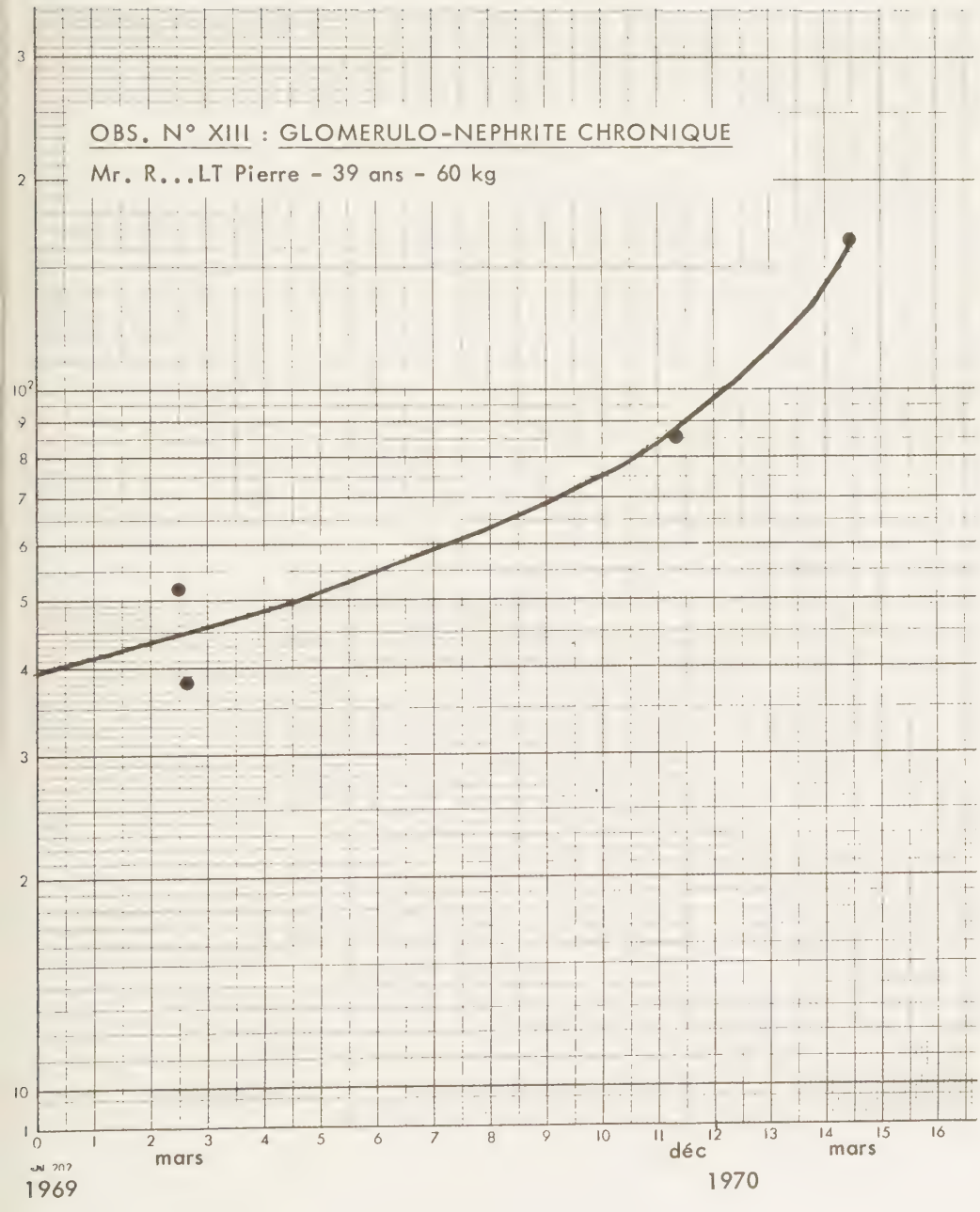

OBS. N° VIII : SYNDROME NEPHROTIQUE
Mr. A...NT Jean-Pierre - 24 ans - 57 kg
3
2
10²
9
8
7
6
5
4
3
2
10
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
1965
Juin
1966
Nov
1967
Juin
1968
Nov


OBS. N° X : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE
Mr. S...DO Antonio - 23 ans - 53 kg
3
2
10²
9
8
7
6
5
4
3
2
10
1
janv
mars
mars
Avril
1966
1967
1968
1969


OBS. N° IX : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE
Mlle G...ER Rolande - 23 ans - 59 kg
3
2
10²
9
8
7
6
5
4
3
2
10
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 2
Janv
Mars
Juillet
1968
1969


OBS. N° XI : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE
Mr. D...VA Jacques - 18 ans - 65 kg
3
2
10²
9
8
7
6
5
4
3
2
10
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
N 202
1968
1969


OBS. N° XII : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE
Mlle B...DE Annie - 18 ans - 43 kg
3
2
10²
9
8
7
6
5
4
3
2
10
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
J F M A M J J A S O N D J F M A M J J A S O N D J
1968
1969


OBS. N° XIII : GLOMERULO-NEPHRITE CHRONIQUE
Mr. R...LT Pierre - 39 ans - 60 kg
3
2
10²
9
8
7
6
5
4
3
2
10
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
mars
déc
mars
1969
1970

Vu, le Président de thèse
Professeur J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALLISON M.F. -

A specific enzymatic method for the determination of creatine and creatinine in blood.
J. Biol. Chem., 157 : 169, 1945.

2 - AURELL M. -

Estimating glomerular filtration rate.
Lancet, 188, 1965.

3 - BARTOLI E., MOLASCHI M., VIARA A. -

Renal physiopathology in health and in chronic renal insufficiency studied by statistical correlation between the various parameters used for testing renal function.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 44 : 2159, 1968.

4 - BERLINE G.M. -

Endogenous-creatinine clearance and glomerular filtration rate.
Lancet 2 : 874, 1964.

5 - BEST C.H., TAYLOR N.B. -

The physiological basis of medical practice.
Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1961.

6 - BIBER T.U.L., MYLLE M., BAINES A.D. -

A study by micropuncture and microdissection of acute renal damage in rats.
Am. J. Med., 44 : 664, 1968.

7 - BRECKENBRIDGE A., METCALFE-GIBSON A. -

Methods of measuring glomerular filtration rate. A comparison of inulin, vit. B12 and creatinine clearances.
Lancet 2 : 265, 1965.

8 - BRICKER N.S., MORRIN PA.F., KIME S.W. Jr.

The pathologic physiology of chronic Brigth's disease = an exposition of the "intact nephron hypothesis".
Am. J. Med., 28 : 77, 1960.

9 - BRICKER N.S. et coll. -

The functional adaptation of the diseased kidney.
J. Clin. Invest., 43 : 1915, 1964.

10 - BRICKER N.S. -

On the meaning of the "intact nephron hypothesis".
Am. J. Med., 46 : 1, 1969.

11 - BOYD J.D., MURDOCK H.R. -

Urinary excretion of radiohippuran as a measure of renal function.
J. Urology, 86 : 294, 1961.

12 - BROD J. and HORNIYCH A. -

Effect of correction of anemia on the glomerular filtration rate in chronic renal failure.
Israel J. med. Sci., 3 : 53, 1967.

12 - BROD J. and SIROTA J.H. -

The renal clearance of endogenous creatinine in man.
J. Clin. Investig., 27 : 645, 1948.

13 - CHASSON A., GRADY H., STANLEY M. -

Determination of creatinine by means of automatical chemical analysis.
Am. J. Clin. Path. 35 : 83, 1961.

14 - CHATTAWAY F.W., HULLIN R.P., ODDS F.C.

The variability of creatinine excretion in normal subjects mental patients and pregnant women.
Clinica Chimica Acta., 26 : 576, 1969

15 - COELHO A., DA CUNHA F., PRATA M. -

Sobre o valor da depuração da creatinina endogena como prova de função renal.
Bol. Clin. dos hospitais civis de Lisboa. 31 : 3, 1967.

16 - CONN R.B., SABO A.J., LANDES D. -

Inconstancy of renal clearance values with changing plasma concentrations.
Nature, 203 : 143, 1964.

17 - CRAWFORD B.-

Depression of the exogenous Clreat/Clin. in man by diodrast and PAH.
J. Clin. Investig., 27 : 171, 1948.

18 - DODGE W. and TRAVIS L. -

Comparison of endogenous creatinine clearance with inulin clearance.
Report to the Congress Washington, 1966.

19 - DOOLAN P. -

A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of the creatinine.
Am. J. med. 32 : 65, 1962.

20 - EFFERSØE P. -

Relationship between endogenous 24 hour creatinine-clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease.
Acta Med. Scand., 156 : 429, 1957.

21 - EFFECSØE P. -

Relationship between renal function and clinical course in chronic renal failure, based on 29 autopsied cases.
Acta Med. Scand., 156 : 435, 1957.

22 - EKINS R.P., NASHAT F.S., PORTAL R.W. -

The use of labelled vit. B12 in the measurement of glomerular filtration rate.
J. Physiol., 186 : 347, 1966.

23 - EKINS R.P., NASHAT F.S., PORTAL R.W. -

Measuring glomerular filtration rate.
Lancet, 364, 1966.

24 - EVANS B.B., O'DELL R.M., SCHLEGEL J.V. -

Determination of glomerular filtration rate with ^{131}I Hippuran.
J. of Urology, 92 : 179, 1964.

25 - FERGUSON M.H., OLBRICH O., ROBSON J.S. -

The use of inulin clearance as a measure of glomerular filtration.
Quart. J. Exp. Physiol., 35 : 251, 1950.

26 - GILMAN A., PHILIPS F.S., KOELLE E.S. -

The renal clearance of thiosulfate with observations of its volume distribution.
Am. J. Physiology, 146 : 348, 1946.

27 - GOLDRING W., CHASIS H., RANGES H.A. -

Relations of effective renal blood flow and glomerular filtration to tubular excretory mass in normal man.
J. Clin. Investig., 19 : 739, 1940.

28 - GOVAERTS P. -

Le fonctionnement du rein malade.
Masson, Paris, 1936.

29 - GOODMAN L.S. and GILMAN A. -

The pharmacological basis of therapeutics.
Macmillan, New York, 1967.

30 - HAMBURGER et coll. -

Néphrologie.
Flammarion, Paris, 1966.

31 - HARE K., GOLDSTEIN H., BARNETT H.L. -

Renal excretion of creatinine in man.
Fed. Proc., 8 : 67, 1949.

32 - HARE R.S. -

Endogenous creatinine in serum and urine.
Proc. Soc. Exper. Biol. (New York), 74 : 148, 1950.

33 - HARVEY A. and MALVIN R. -

Comparison of creatinine and inuline clearances in male and female rats.
Am. J. Physiol., 209 : 849, 1965.

34 - HAUGEN H. and BLEGEN E. -

Plasma creatinine concentration and creatinine clearance in clinical work.
Ann. Int. Med., 43 : 731, 1955.

35 - HEALY J. -

Clinical assessment of glomerular filtration rate by different forms of creatinine clearance.
Am. J. med., 44 : 348, 1968.

36 - HENRY R.J. -

Clinical chemistry, principles and technics.
Hoebor, New York, 1964.

37 - HEPTINSTALL R.H. -

Pathology of end - stage kidney disease.
Am. J. med., 44 : 656, 1968.

38 - HUSDAN H., RAPAPORT A. -

Estimation of creatinine by the Jaffé reaction. A comparison of three methods.
Clin. Chemistry, 14 : 222, 1968.

39 - KOIZUMI T., ARITA T., KAKEMI K. -

Absorption and excretion of drugs.
Chem. Pharm. Bull., 12 : 428, 1964.

40 - KRÜGER-THIEMER E., BÜNGER P. -

Excerpa Medica International Congress Series n° 97, 6 : 185, 1965.

41 - LANDOWNE M. and ALVING A.S. -

A method of determining the specific renal functions of glomerular filtration, maximal tubular excretion or reabsorption and effective blood flow using a single injection of a single substance.
J. Lab. Clin. Med., 32 : 931, 1947.

42 - MACDONALD R.K., MILLER J.H., SHOCK N.W. -

Changes in renal hemodynamics associated with the intravenous administration of PAH.
J. Appl. Physiol., 2 : 412, 1950.

43 - MILLER B.F. and DUBOS R. -

Determination by a specific enzymatic method of the creatinine content of blood and urine from normal and nephritic individuals.
J. Biol. Chem., 158 : 581, 1945.

44 - MILLER B.F., LEAF A., MAMBY A.R. -

Validity of the endogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in the diseased human kidney.
J. Clin. Investig., 31 : 309, 1952.

45 - NELP W.B., WAGNER H.N., REBA R.C. -

Renal excretion of vit. B12 and its use in measurement of glomerular filtration rate in man.
J. Lab. Clin. Med., 63 : 480, 1964.

46 - PITTS F.P. -

Physiology of the kidney and body fluids.
Year Book Medical Publishers, Chicago, 2è ed., 1968.

47 - QUOIDBACH A., BUSSET R., MACH R.S. -

Créatinine et composition corporelle.
Revue Franç. Etudes Clin. et Biol., 12 : 479, 1967.

48 - REUBI F.C. -

Importance de la mesure des clearances en médecine moderne.
Triangle, 4 : 297, 1961.

49 - REUBI F.C. -

Clearance tests in clinical medecine.
Ch. Thomas, Springfield, USA, 1963.

50 - ROSENBAUM J.L. -

Evaluation of clearance studies in chronic kidney disease.
Journal of Chronic Diseases, 22 : 507, 1970.

51 - SHANNON J.A. and RANGER H. -

On the renal tubular excretion of creatinine in normal man.
J. Clin. Invest. 20 : 169, 1941.

52 - SLAPAK M., HUME D.M. -

A new method of estimating glomerular filtration rate. Use of diminishing blood concentrations of labelled vit. B12.
Lancet, 1095, 1965.

53 - SMITH H.W. -

The physiology of the kidney.
Oxford University Press, N.Y., 1937.

54 - SMITH H.W., GOLDRING W., CHASIS H. -

The measurement of tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney.
J. Clin. Investig., 17 : 263, 1938.

55 - SMITH H.W. -

The kidney : structure and function in health and disease.
Oxford University Press, N.Y., 1951.

56 - SMITH H.W. -

Principles of renal physiology.
Oxford University Press, N.Y., 1956.

57 - STEINITZ K., TURKADD H. -

The determination of the glomerular filtration by the endogenous

creatinine clearance.
J. Clin. Invest., 19 : 285, 1940.

58 - STOKES J.M., TER-POGOSSIAN M.M. -

Double isotope technique to measure renal functions. Single injection technique without urine collection.
J.A.M.A., 187 : 20, 1964.

59 - SUC J.M. et coll. -

Application des méthodes quantitatives à l'étude des glomérulopathies.
Actualités néphrologiques Necker, Flammarion, 1967.

60 - TOBIAS J. -

Endogenous creatinine clearance, a valuable clinical test of glomerular filtration and a pronostic guide in chronic renal disease.
N. England J. Med., 266 : 317, 1962.

61 - VAN PILSUM J.F., MARTIN R., KITO E. -

Determination of creatine, creatinine, arginine, guanidino-acetic acid and guanidine in biologic fluids.
J. Biol. Chem., 222 : 225, 1951.

62 - VESTERGAARD P., LEUERETT R. -

Constancy of urinary creatinine excretion.
J. Lab. Clin. Med., 51 : 211, 1958.

63 - WAGNER J.G. -

Equations for excretion rate and renal clearances of exogenous substances not actively reabsorbed.
J. Clin. Pharm., 7 : 89, 1967.

—